

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

⑩ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑪ DE 3332633 A1

⑲ Aktenzeichen P 33 32 633.9  
⑳ Anmeldetag 9. 9. 83  
㉑ Offenlegungstag 4. 4. 85

⑤ Int. Cl. 3  
C 07 D 207/16

C 07 D 209/10  
C 07 D 217/04  
C 07 D 217/10  
C 07 D 215/08  
C 07 D 217/06  
C 07 D 233/60  
C 07 C 103/52  
C 07 C 103/84  
C 07 C 129/12  
A 61 K 31/215  
C 07 D 233/61

DE 3332633 A1

① Anmelder

Luitpold Werk Chemisch-pharmazeutische Fabrik  
GmbH & Co., 8000 München, DE

⑦ Erfinder

Bichlmayer, Klaus Peter, Dr rer nat., Klausen, Rainer  
Josef, Dr rer nat., Meimetsberger, Eike, Dr rer nat.,  
8000 München, DE

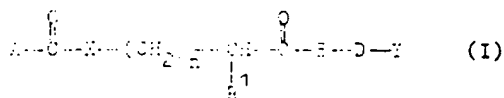
Bibliothek  
Bur. Ind. Eigendom

10 MEI 1985

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤ Substituierte Carbonsäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, und Arzneimittel

Gegenstand der Erfindung sind neue substituierte Carbonsäurederivate der Formel I

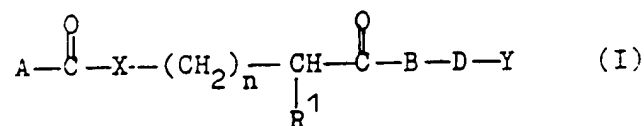


Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel.

DE 3332633 A1

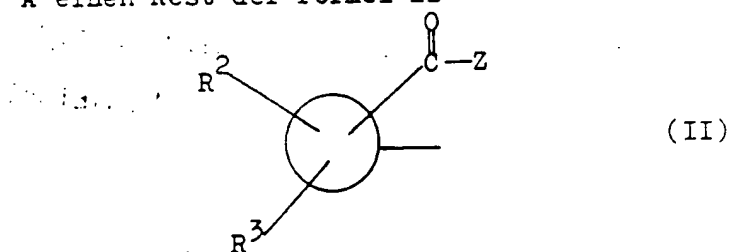
Patentansprüche

- 1.) Substituierte Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I



und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren und Basen, worin

A einen Rest der Formel II



bedeutet,

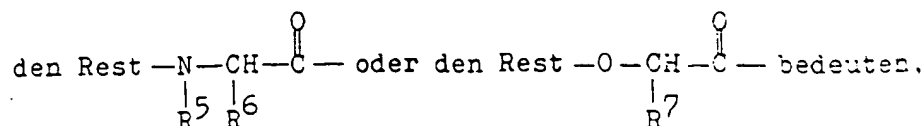
wobei der Ring einen Benzolring, einen Pyridinring, einen Pyrrolring, einen Furanring, einen Thiophenring, einen Pyrazinring, einen Pyrazolring, ein Naphthalingerüst, ein Indolgerüst, ein Chinolingerüst, ein Benzofurangerüst oder ein Benzothiophengerüst bedeutet, wobei die Anbindungsstelle an jeder Position der eben genannten Ringe, ausgenommen an Ringheteroatomen, lokalisiert ist und

wobei der Rest -COZ ein, zwei oder drei Ringatome von der Anbindungsstelle entfernt gebunden ist,

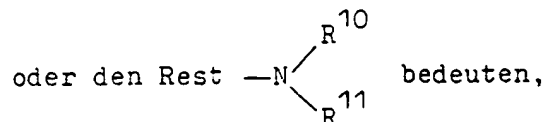
X ein Sauerstoffatom oder die Gruppe  $\underset{\text{R}}{\underset{|}{\text{N}}}$  bedeutet,

n gleich 0, 1, 2, 3 oder 4 ist,

B und D jeweils unabhängig voneinander eine Bindung oder



Y und Z unabhängig voneinander den Rest  $\text{—OR}^8$ , den Rest  $\text{—SR}^9$

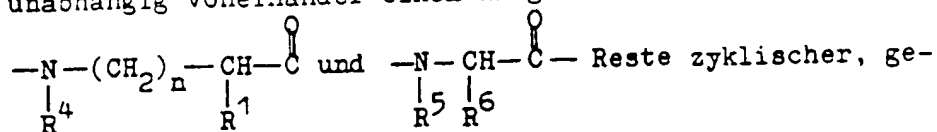


$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Trifluoromethylrest, ein Halogenatom, einen Niedrigalkylrest, einen Niedrigalkenylrest, einen Niedrigalkinylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heteroarylrest, einen Arylniedrigalkylrest, einen Arylniedrigalkenylrest, einen Heteroarylniedrigalkylrest, einen Heteroarylniedrigalkenylrest oder einen Niedrigalkylrest bedeuten, der durch eine Guanidinogruppe, den Rest  $\text{—SR}^{12}$ , den Rest  $\text{—OR}^{13}$ , den Rest  $\text{—NHR}^{14}$ , den Rest  $\text{—CO}_2\text{R}^{15}$ , den Rest  $\text{—CON} \begin{array}{c} \text{R}^{16} \\ \diagup \\ \text{R}^{17} \end{array}$  oder durch einen Carboxyniedrigalkylthioest substituiert ist,

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Niedrigalkylrest, einen Arylrest, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, einen Niedrigalkyloxyrest, einen Carboxyniedrigalkyloxyrest, einen Carboxyniedrigalkylaminorest und eine Trifluoromethylgruppe bedeuten,

$\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$ ,  $\text{R}^{18}$ ,  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$  und  $\text{R}^{22}$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Niedrigalkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heteroarylrest, einen Arylniedrigalkylrest oder einen Heteroarylniedrigalkylrest bedeuten

oder worin  $R^1$  und  $R^4$  zusammen und/oder  $R^5$  und  $R^6$  zusammen unabhängig voneinander einen Ring bilden, so daß



gebenenfalls weitere Heteroatome enthaltender Aminosäuren bilden, die aus 4 bis 7 Ringgliedern bestehen, wobei

Stickstoffatome, Sauerstoffatome und Schwefelatome als weitere Ringheteroatome in der zyklischen Aminosäure enthalten sind und insgesamt bis zu vier Heteroatome enthalten sind,

die zyklischen Aminosäuren unsubstituiert oder mit bis zu fünf Substituenten substituiert sind, wobei die Substituenten die Reste  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $OR^{23}$ , ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom oder ein doppelt gebundenes Schwefelatom bedeuten,

die zyklischen Aminosäuren gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind,

die zyklischen Aminosäuren gegebenenfalls einem Benzolring, einem Thiophenring, einem Naphthalingerüst, einem Pyridinring, einem Indolgerüst oder einem Furanring anneliert sind,

die zyklischen Aminosäuren gegebenenfalls einem zyklialiphatischen Ring mit 4 bis 8 Ringgliedern anneliert sind oder mit diesem in einer Spirobindung verknüpft sind

und die zyklischen Aminosäuren gegebenenfalls mit einem nichtaromatischen heterozyklischen Ring in einer Spirobindung verknüpft sind, wobei der heterozyklische Ring 4 bis 8 Ringglieder und bis zu drei Ringheteroatome enthält, die Heteroatome Sauerstoffatome, Schwefelatome und Stickstoffatome bedeuten und wobei an ein Ringschwefelatom gegebenenfalls ein oder zwei Sauerstoffatome gebunden sind und wobei ein Ringstickstoffatom gegebenenfalls durch einen Rest  $R^{24}$  substituiert ist,

$R^8$  und  $R^9$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Niedrigalkylrest, einen Niedrigalkenylrest, einen Niedrigalkinylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heteroarylrest, einen Arylniedrigalkylrest, einen Arylniedrigalkenylrest, einen Heteroarylniedrigalkylrest bedeuten,

$R^{11}$  ein Wasserstoffatom, einen Niedrigalkylrest, einen Niedrigalkenylrest, einen Niedrigalkinylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heteroarylrest, einen Arylniedrigalkylrest, einen Arylniedrigalkenylrest, einen Heteroarylniedrigalkylrest, eine Hydroxylgruppe oder die Gruppe  $-NH_2$  bedeutet,

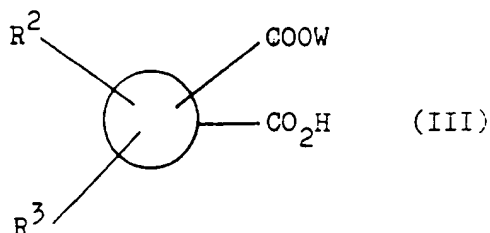
$R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{23}$  und  $R^{24}$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Niedrigalkylrest, einen Niedrigalkenylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heteroarylrest, einen Arylniedrigalkylrest, einen Heteroarylniedrigalkylrest, einen Niedrigalkanoylrest, einen Cycloalkanoylrest, einen Aroylrest, einen Heteroaroylrest, einen Arylniedrigalkanoylrest oder einen Heteroarylniedrigalkanoylrest bedeuten,

mit der Maßgabe, daß, wenn zugleich die Formel II einen unsubstituierten Carboxyphenylrest bedeutet, X die Gruppe  $\text{—NH—}$  bedeutet, n gleich 0 oder 1 ist, B und D eine Bindung bedeuten, Y die Reste  $\text{—OH}$  oder  $\text{—NHOH}$  bedeutet und  $\text{R}^1$  ein Wasserstoffatom, einen Methylrest, einen Isobutylrest, einen Benzylrest, einen 4-Aminobutylrest, einen Imidazolylmethylrest oder einen Ethoxycarbonyl-ethylrest bedeutet, dann in diesem Fall die Carboxylgruppe, die dem Rest COZ in der Formel II entspricht, in einer anderen als der ortho-Position gebunden ist.

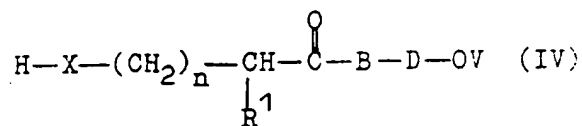
- 2.) Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß Z und Y den Rest  $\text{OR}^8$  bedeuten und X die Gruppe  $\text{—N—}$   $\begin{smallmatrix} \text{R}^4 \end{smallmatrix}$  bedeutet.
- 3.) Verbindungen gemäß Anspruch 2 dadurch gekennzeichnet, daß der Ring in Formel II einen Benzolring bedeutet.
- 4.) Verbindungen gemäß Anspruch 2 dadurch gekennzeichnet, daß der Ring in Formel II ein Naphthalingerüst bedeutet.
- 5.) Verbindungen gemäß Anspruch 2 dadurch gekennzeichnet, daß der Ring in Formel II einen Pyridinring bedeutet.
- 6.) Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß Z die Gruppe  $\text{NHOH}$  bedeutet und Y den Rest  $\text{OR}^8$  bedeutet.
- 7.) Verbindungen gemäß Anspruch 6 dadurch gekennzeichnet, daß der Ring in Formel II einen Benzolring bedeutet.
- 8.) Verbindungen gemäß Anspruch 6 dadurch gekennzeichnet, daß der Ring in Formel II ein Naphthalingerüst bedeutet.
- 9.) Verbindungen gemäß Anspruch 6 dadurch gekennzeichnet, daß der Ring in Formel II einen Pyridinring bedeutet.



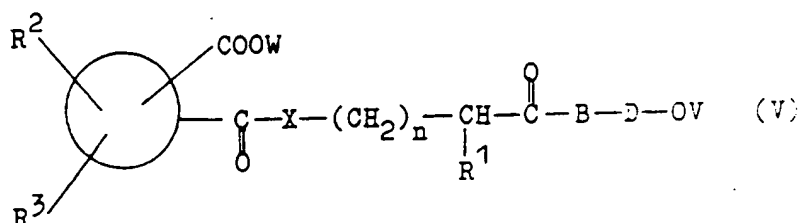
- 10.) Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß X ein Sauerstoffatom bedeutet und Y und Z den Rest  $OR^3$  bedeuten.
- 11.) Verbindungen gemäß Anspruch 10 dadurch gekennzeichnet, daß der Ring in Formel II einen Benzolring bedeutet.
- 12.) Verbindungen gemäß Anspruch 10 dadurch gekennzeichnet, daß der Ring in Formel II ein Naphthalingerüst bedeutet.
- 13.) Verbindungen gemäß Anspruch 10 dadurch gekennzeichnet, daß der Ring in Formel II einen Pyridinring bedeutet.
- 14.) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet,
- a) daß man in an sich bekannter Weise eine Carbonsäure der allgemeinen Formel III,



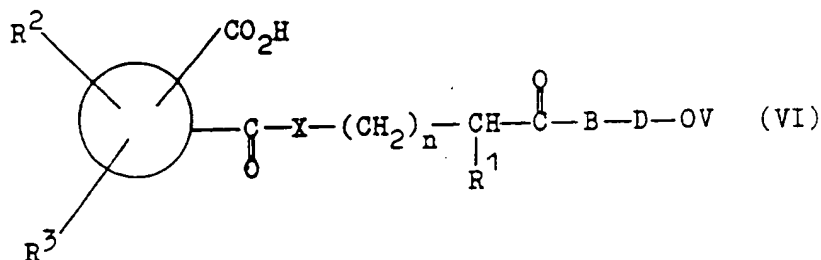
worin W eine allgemein gebräuchliche, durch milde saure Hydrolyse abspaltbare Schutzgruppe für Carbonsäuren (z. B. einen tert. Butylrest) bedeutet, umgesetzt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV,



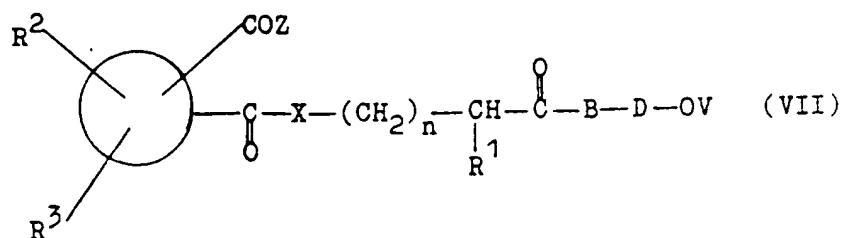
worin V eine allgemein gebräuchliche, durch Hydrogenolyse  
 abspaltbare Schutzgruppe für Carbonsäuren (z. B. einen  
 Benzylrest) bedeutet, zu einem Säureamid (im Fall  $X = \text{---N---}$ )  
 oder zu einem Ester (im Fall  $X = O$ ) der allgemeinen  
 Formel V



daß man von einer Verbindung der allgemeinen Formel V durch  
 milde saure Hydrolyse die Schutzgruppe W abspaltet, wobei  
 man eine Verbindung der allgemeinen Formel VI erhält,



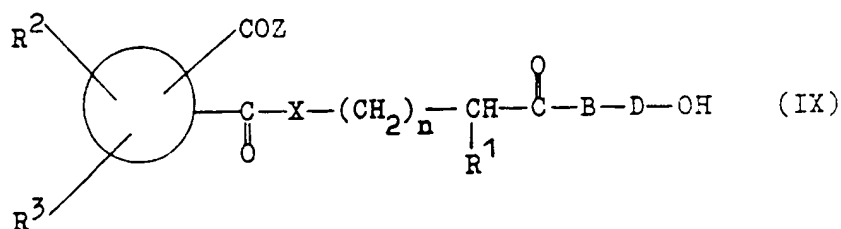
daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel VI mit einer  
 Verbindung der allgemeinen Formel HZ umsetzt, worin Z eine  
 von einem Hydroxylrest und Sulfhydrylrest verschiedene Be-  
 deutung hat, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VII,



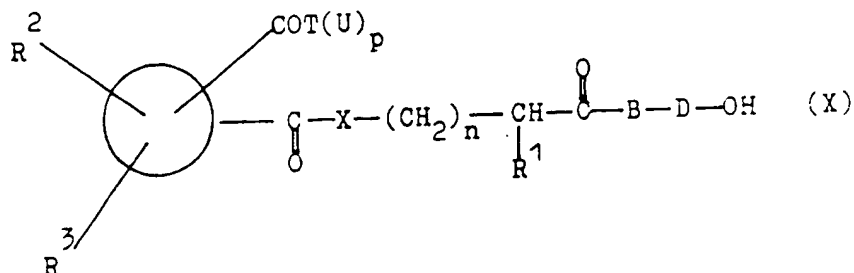
worin Z eine von einem Hydroxylrest und Sulfhydrylrest ver-  
 schiedene Bedeutung hat,

$$\begin{array}{c}
 R^2 \\
 \diagup \\
 \text{---} \bigcirc \text{---} \text{COT}(U)_p \\
 \diagdown \\
 R^3
 \end{array}
 \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{---X---}(\text{CH}_2)_n\text{---}\underset{\text{R}^1}{\text{CH}}\text{---C}(=\text{O})\text{---B---D---OV} \quad (\text{VIII})$$

daß man von einer Verbindung der allgemeinen Formel VII oder VIII durch Hydrogenolyse die Schutzgruppe V abspaltet, wobei man aus einer Verbindung der allgemeinen Formel VII eine Verbindung der allgemeinen Formel IX erhält,

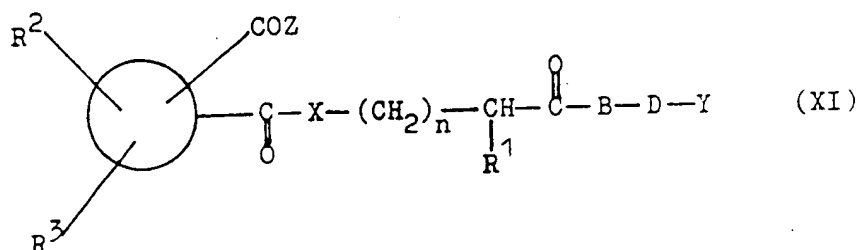


- 9 -



worin U die Schutzgruppe bedeutet und entweder T die Gruppe  $\text{—NH—}$  bedeutet und p zugleich 2 ist oder T die Gruppe  $\text{—NH—}$  bedeutet und p zugleich 1 ist,

daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel IX, worin Z eine von einem Hydroxylrest, einem Sulfhydrylrest, dem Rest  $\text{—NHNH}_2$  und dem Rest  $\text{—NHOH}$  verschiedene Bedeutung hat, umsetzt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel  $\text{H—Y}$ , worin Y eine von einem Hydroxylrest verschiedene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XI,

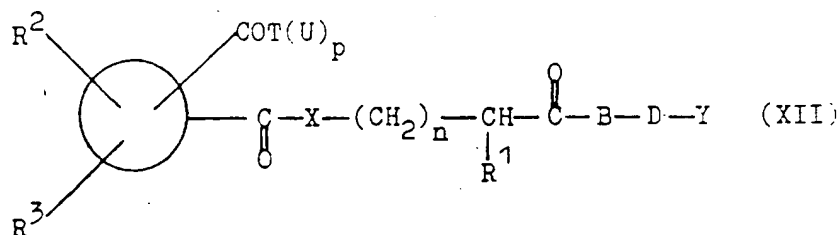


worin Z eine von einem Hydroxylrest, einem Sulfhydrylrest, dem Rest  $\text{—NHNH}_2$  und dem Rest  $\text{—NHOH}$  verschiedene Bedeutung hat und Y eine von einem Hydroxylrest verschiedene Bedeutung hat,

daß man gegebenenfalls aus einer Verbindung der allgemeinen Formel IX, worin Z den Rest  $\text{—OR}^8$  oder  $\text{—SR}^9$  bedeutet und  $\text{R}^8$  oder  $\text{R}^9$  einen mild abspaltbaren Rest (z. B. einen Benzylrest oder tert. Butylrest) bedeuten, durch Abspalten des Restes  $\text{R}^8$  oder  $\text{R}^9$  eine Verbindung der allgemeinen Formel IX erhält, worin Z einen Hydroxylrest oder einen Sulfhydrylrest bedeutet,

daß man gegebenenfalls aus einer Verbindung der allgemeinen Formel XI, worin Z den Rest  $OR^8$  oder  $SR^9$  bedeutet und  $R^8$  oder  $R^9$  einen mild abspaltbaren Rest (z. B. einen Benzylrest oder tert. Butylrest) bedeuten, durch Abspalten des Restes  $R^8$  oder  $R^9$  eine Verbindung der allgemeinen Formel XI erhält, worin Z einen Hydroxylrest oder einen Sulfhydrylrest bedeutet,

daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel X, worin U eine Schutzgruppe bedeutet und entweder T die Gruppe  $NH$  bedeutet und p zugleich 2 ist oder T die Gruppe  $NH$  bedeutet und p zugleich 1 ist, umsetzt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel HY, worin Y eine von einem Hydroxylrest verschiedene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XII,

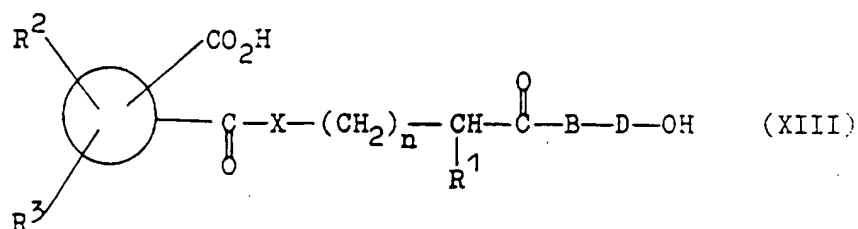


worin U eine Schutzgruppe bedeutet, Y eine von einem Hydroxylrest verschiedene Bedeutung hat und entweder T die Gruppe  $NH$  bedeutet und p zugleich 2 ist oder T die Gruppe  $NH$  bedeutet und p zugleich 1 ist,

daß man aus einer Verbindung der allgemeinen Formel XII die Schutzgruppe(n) U durch Hydrolyse abspaltet und zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XI gelangt, worin Y eine von einem Hydroxylrest verschiedene Bedeutung hat und Z den Rest  $NH_2$  oder den Rest  $NHOH$  bedeutet,

daß man gegebenenfalls aus einer Verbindung der allgemeinen Formel X die Schutzgruppe(n) U abspaltet und zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IX gelangt, worin Z den Rest  $\text{NHNH}_2$  oder den Rest  $\text{NHOH}$  bedeutet,

daß man, um zu Verbindungen gemäß Anspruch 1 zu gelangen, worin Z gleich Y ist, von einer Verbindung der allgemeinen Formel VI durch Hydrogenolyse die Schutzgruppe V abspaltet und eine Verbindung der allgemeinen Formel XIII erhält,

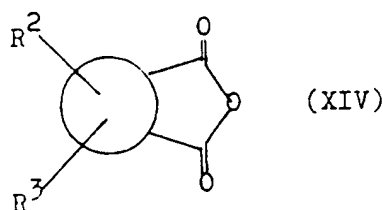


daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel XIII umsetzt mit 2 Äquivalenten einer Verbindung der allgemeinen Formel HZ, worin Z eine von einem Hydroxylrest verschiedene Bedeutung hat, zu Verbindungen der allgemeinen Formel XI, worin Y und Z gleich sind und eine von einem Hydroxylrest verschiedene Bedeutung haben,

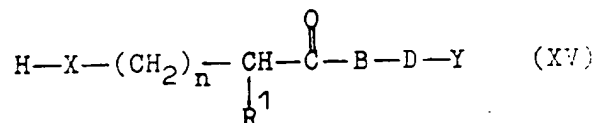
daß man gegebenenfalls eine sauer reagierende Verbindung der Formel I mit einer physiologisch verträglichen Base in ihr Salz überführt

und daß man gegebenenfalls eine basisch reagierende Verbindung der Formel I mit einer physiologisch verträglichen Säure in ihr Salz überführt

- b) oder daß man, um zu Verbindungen gemäß Anspruch 1 zu gelangen, worin Z einen Hydroxylrest bedeutet, Y eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat, der Rest  $\text{COZ}$  ein oder zwei Ringatome von der Anbindungsstelle des Restmoleküls entfernt gebunden ist und X ein Sauerstoffatom oder die Gruppe  $\text{—}\underset{\text{R}^4}{\text{N}}\text{—}$  bedeutet, wobei  $\text{R}^4$  eine von einem Wasserstoffatom verschiedene Bedeutung hat, ein zyklisches Anhydrid der allgemeinen Formel XIV



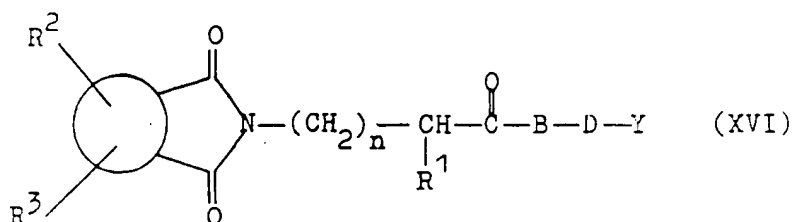
umsetzt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV,



worin X ein Sauerstoffatom oder die Gruppe  $\text{—}\underset{\text{R}^4}{\text{N}}\text{—}$  bedeutet,

$\text{R}^4$  eine von einem Wasserstoffatom verschiedene Bedeutung hat und Y eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XI, worin Z einen Hydroxylrest bedeutet, der Rest  $\text{COZ}$  ein oder zwei Ringatome von der Anbindungsstelle des Restmoleküls entfernt gebunden ist, X ein Sauerstoffatom oder die Gruppe  $\text{—}\underset{\text{R}^4}{\text{N}}\text{—}$  bedeutet,  $\text{R}^4$  eine von einem Wasserstoffatom verschiedene Bedeutung hat und worin Y eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat,

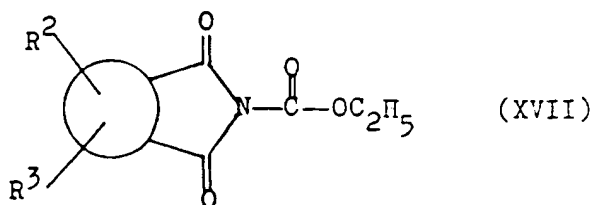
daß man, um zu Verbindungen gemäß Anspruch 1 zu gelangen, worin Z einen Hydroxylrest bedeutet, Y eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat, der Rest  $\text{COZ}$  ein oder zwei Ringatome von der Anbindungsstelle des Restmoleküls entfernt gebunden ist und X die Gruppe  $\text{NH}$  bedeutet, ein zyklisches Anhydrid der allgemeinen Formel XIV umgesetzt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV, worin X die Gruppe  $-\text{NH}-$  bedeutet und Y eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XVI,



worin Y eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat,

daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel XVI, worin Y eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat, durch alkalische Hydrolyse umgesetzt zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XI, worin Z einen Hydroxylrest bedeutet, der Rest  $\text{COZ}$  ein oder zwei Ringatome von der Anbindungsstelle des Restmoleküls entfernt gebunden ist, X die Gruppe  $-\text{NH}-$  bedeutet und Y eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat,

daß man, um zu Verbindungen gemäß Formel XVI zu gelangen, worin Y eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  und dem Rest  $\text{NHOH}$  verschiedene Bedeutung hat, eine Verbindung der allgemeinen Formel XVII

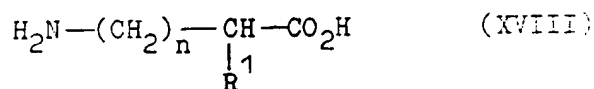




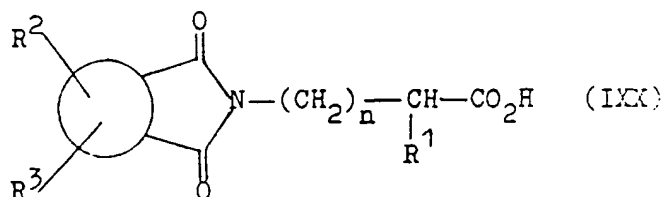
umsetzt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV, worin X die Gruppe  $\text{—NH—}$  bedeutet und Y eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  und dem Rest  $\text{NHOH}$  verschiedene Bedeutung hat,

daß man, um zu Verbindungen der allgemeinen Formel XI zu gelangen, worin Z eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat, der Rest  $\text{COZ}$  ein oder zwei Ringatome von der Anbindungsstelle des Restmoleküls entfernt gebunden ist, X die Gruppe  $\text{—NH—}$  bedeutet und Y eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat, eine Verbindung der allgemeinen Formel XVI, worin Y eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat, umsetzt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel HZ, wobei HZ von Hydrazin verschieden ist

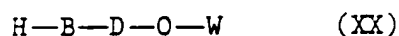
- c) oder daß man, um Verbindungen gemäß Anspruch 1 zu erhalten, worin Y einen Hydroxylrest bedeutet, Z eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat, der Rest  $\text{COZ}$  ein oder zwei Ringatome von der Anbindungsstelle des Restatoms entfernt gebunden ist und X die Gruppe  $\text{—NH—}$  bedeutet, ein zyklisches Anhydrid der allgemeinen Formel XIV oder eine Verbindung der allgemeinen Formel XVII umsetzt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XVIII



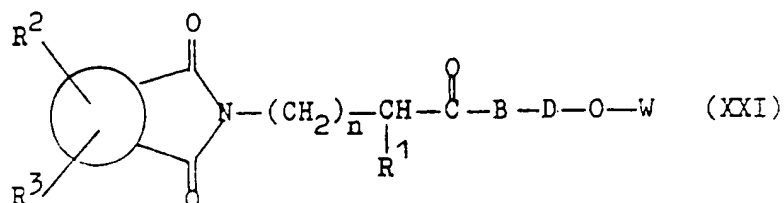
und eine Verbindung der allgemeinen Formel IXX erhält,



daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel IXX umsetzt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XX,

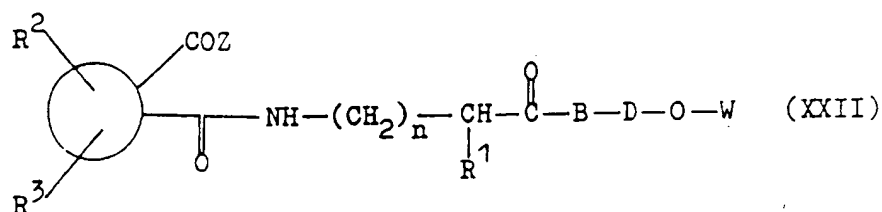


worin W eine sauer abspaltbare Schutzgruppe für Carbonsäuren bedeutet, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XXI,



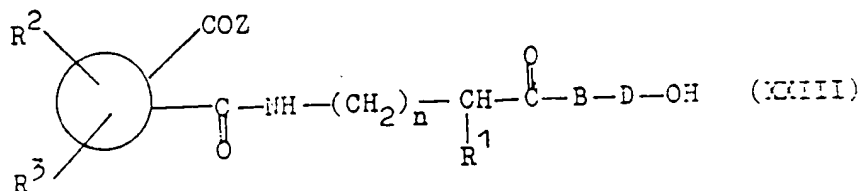
worin W eine sauer abspaltbare Schutzgruppe bedeutet,

daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel XXI umsetzt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel HZ, wobei HZ von Hydrazin verschieden ist, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XXII,



worin Z von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschieden ist, der Rest COZ ein oder zwei Ringatome von der Anknüpfungsstelle des Restmoleküls entfernt gebunden ist und W eine sauer abspaltbare Schutzgruppe bedeutet,

daß man von einer Verbindung der allgemeinen Formel XXII die Schutzgruppe W abspaltet und eine Verbindung der allgemeinen Formel XXIII erhält,



worin Z eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat und der Rest COZ ein oder zwei Ringatome von der Anknüpfungsstelle des Restmoleküls entfernt gebunden ist.

- 15.) Arzneimittel für die Verwendung bei Mensch und Tier bestehend aus oder enthaltend eine oder mehrere Verbindungen gemäß Ansprüchen 1 bis 13.
- 16.) Arzneimittel gemäß Anspruch 15 dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einer zur Senkung des Bluthochdrucks ausreichenden Menge enthalten ist.
- 17.) Arzneimittel gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff zusammen mit üblichen Träger- und Hilfsstoffen enthalten ist.

17.

Dr. F. Zumstein sen. - Dr. E. Assmann  
Dipl.-Ing. F. Klingseisen - Dr. F. Zumstein jun.

3332633

PATENTANWÄLTE

ZUGELASSENE VERTRETER BEIM EUROPÄISCHEN PATENTAMT  
REPRESENTATIVES BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE

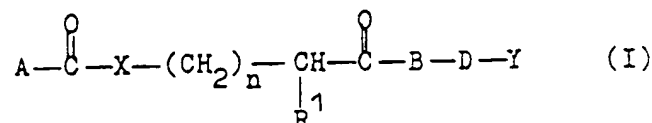
Substituierte Carbonsäurederivate, Verfahren zu

ihrer Herstellung, und Arzneimittel

Substituierte Carbonsäurederivate, Verfahren zu  
ihrer Herstellung, und Arzneimittel

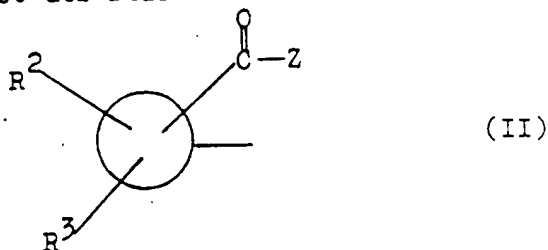
Beschreibung

Die Erfindung betrifft Substituierte Carbonsäurederivate  
der allgemeinen Formel I



und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren  
und Basen, worin

A einen Rest der Formel II



bedeutet,

wobei der Ring einen Benzolring, einen Pyridinring,  
einen Pyrrolring, einen Furanring, einen Thiophenring,  
einen Pyrazinring, einen Pyrazolring, ein Naphthalin-  
gerüst, ein Indolgerüst, ein Chinolingerüst, ein Benzo-  
furangerüst oder ein Benzothiophengerüst bedeutet,  
wobei die Anbindungsstelle an jeder Position der eben-  
genannten Ringe, ausgenommen an Ringheteroatomen, lokali-  
siert ist und

wobei der Rest -COZ ein, zwei oder drei Ringatome von  
der Anbindungsstelle entfernt gebunden ist,

X ein Sauerstoffatom oder die Gruppe  $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{R} \end{array}$  bedeutet,

n gleich 0, 1, 2, 3 oder 4 ist,

B und D jeweils unabhängig voneinander eine Bindung oder

den Rest  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{N}-\text{CH}-\text{C}- \\ | \quad | \\ \text{R}^5 \quad \text{R}^6 \end{array}$  oder den Rest  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{CH}-\text{C}- \\ | \\ \text{R}^7 \end{array}$  bedeuten,

Y und Z unabhängig voneinander den Rest  $-\text{OR}^8$ , den Rest  $-\text{SR}^9$

oder den Rest  $\begin{array}{c} \text{R}^{10} \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^{11} \end{array}$  bedeuten,

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Trifluoromethylrest, ein Halogenatom, einen Niedrigalkylrest, einen Niedrigalkenylrest, einen Niedrigalkinylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heteroarylrest, einen Arylniedrigalkylrest, einen Arylniedrigalkenylrest, einen Heteroarylniedrigalkylrest, einen Heteroarylniedrigalkenylrest oder einen Niedrigalkylrest bedeuten, der durch eine Guanidinogruppe, den Rest  $-\text{SR}^{12}$ , den Rest  $-\text{OR}^{13}$ , den Rest  $-\text{NHR}^{14}$ , den Rest  $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ , den Rest  $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{R}^{16} \\ \diagup \\ \text{R}^{17} \end{array}$  oder durch einen Carboxyniedrigalkylthioest substituiert ist.

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Niedrigalkylrest, einen Arylrest, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, einen Niedrigalkyloxyrest, einen Carboxyniedrigalkyloxyrest, einen Carboxyniedrigalkylaminorest und eine Trifluoromethylgruppe bedeuten,

$\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$ ,  $\text{R}^{18}$ ,  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$  und  $\text{R}^{22}$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Niedrigalkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heteroarylrest, einen Arylniedrigalkylrest oder einen Heteroarylniedrigalkylrest bedeuten

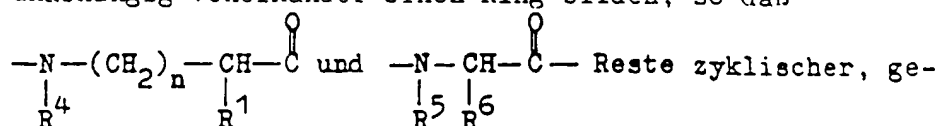
- 12 -

20.

- 18 -

3332633

oder worin  $R^1$  und  $R^4$  zusammen und/oder  $R^5$  und  $R^6$  zusammen unabhängig voneinander einen Ring bilden, so daß



gebenenfalls weitere Heteroatome enthaltender Aminosäuren bilden, die aus 4 bis 7 Ringgliedern bestehen, wobei

Stickstoffatome, Sauerstoffatome und Schwefelatome als weitere Ringheteroatome in der zyklischen Aminosäure enthalten sind und insgesamt bis zu vier Heteroatome enthalten sind,

die zyklischen Aminosäuren unsubstituiert oder mit bis zu fünf Substituenten substituiert sind, wobei die Substituenten die Reste  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $OR^{23}$ , ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom oder ein doppelt gebundenes Schwefelatom bedeuten,

die zyklischen Aminosäuren gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind,

die zyklischen Aminosäuren gegebenenfalls einem Benzolring, einem Thiophenring, einem Naphthalingerüst, einem Pyridinring, einem Indolgerüst oder einem Furanring anneliert sind,

die zyklischen Aminosäuren gegebenenfalls einem zyklischen aliphatischen Ring mit 4 bis 8 Ringgliedern anneliert sind oder mit diesem in einer Spirobindung verknüpft sind

und die zyklischen Aminosäuren gegebenenfalls mit einem nichtaromatischen heterozyklischen Ring in einer Spirobindung verknüpft sind, wobei der heterozyklische Ring 4 bis 8 Ringglieder und bis zu drei Ringheteroatome enthält, die Heteroatome Sauerstoffatome, Schwefelatome und Stickstoffatome bedeuten und wobei an ein Ringschwefelatom gegebenenfalls ein oder zwei Sauerstoffatome gebunden sind und wobei ein Ringstickstoffatom gegebenenfalls durch einen Rest  $R^{24}$  substituiert ist,

$R^8$  und  $R^9$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Niedrigalkylrest, einen Niedrigalkenylrest, einen Niedrigalkinylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heteroarylrest, einen Arylniedrigalkylrest, einen Arylniedrigalkenylrest, einen Heteroarylniedrigalkylrest bedeuten,

$R^{11}$  ein Wasserstoffatom, einen Niedrigalkylrest, einen Niedrigalkenylrest, einen Niedrigalkinylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heteroarylrest, einen Arylniedrigalkylrest, einen Arylniedrigalkenylrest, einen Heteroarylniedrigalkylrest, eine Hydroxylgruppe oder die Gruppe  $-NH_2$  bedeutet,

$R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{23}$  und  $R^{24}$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Niedrigalkylrest, einen Niedrigalkenylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, einen Heteroarylrest, einen Arylniedrigalkylrest, einen Heteroarylniedrigalkylrest, einen Niedrigalkanoylrest, einen Cycloalkanoylrest, einen Aroylrest, einen Heteroaroylrest, einen Arylniedrigalkanoylrest oder einen Heteroarylniedrigalkanoylrest bedeuten,



mit der Maßgabe, daß, wenn zugleich die Formel II einen Carboxyphenylrest bedeutet, X die Gruppe  $\text{—NH—}$  bedeutet, B und D eine Bindung bedeuten, Y den Rest  $\text{—NHOH}$  bedeutet, n gleich 0 oder 1 ist und  $R^1$  einen der folgenden Reste bedeutet: Wasserstoffatom, Methylrest, Isobutylrest, Benzylrest, 4-Aminobutylrest und Imidazolylmethylrest, dann in diesem Falle die Carboxylgruppe, die dem Rest COZ in Formel II entspricht, in einer anderen als der ortho-Position gebunden ist.

Diese erfindungsgemäßen Verbindungen stellen Wirkstoffe mit überraschend wertvollen pharmakologischen Eigenschaften dar, wie weiter unten ausgeführt wird.

Für die im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung und Beschreibung genannten verschiedenen Substituenten beziehungsweise Reste (in den verschiedenen angegebenen Formeln) gelten folgende Erläuterungen:

Beispiele für Niedrigalkylreste sind geradkettige oder verzweigte, gesättigte Alkylreste mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Neopentyl, wobei Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl und n-Butyl bevorzugt sind.

Beispiele für Niedrigalkenylreste sind Reste ungesättigter Kohlenwasserstoffe mit 2 - 6 Kohlenstoffatomen mit einer oder mehreren Doppelbindungen. Bevorzugt sind Kohlenwasserstoffreste mit einer Doppelbindung insbesondere Vinyl, Allyl, 1-Propen-2-yl.

Beispiele für Niedrigalkinylreste sind Reste von Kohlenwasserstoffen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, die eine Dreifachbindung enthalten. Bevorzugt sind Reste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Ethinyl und Propargyl.

Beispiele für Cycloalkylreste sind gesättigte oder ungesättigte Reste cyclischer Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 12 Kohlenstoffatomen, die unsubstituiert oder mit Methyl, Ethyl, Isopropyl oder tert.-Butyl einfach oder zweifach substituiert vorliegen können. Insbesondere sind dies Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclooctenyl, Ethylcyclopropyl, Methylcyclopentyl, Methylcyclohexyl, Methylcycloheptyl, Dimethylcyclohexyl und tert.-Butylcyclohexyl. Besonders bevorzugt sind Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cyclopropyl.

Beispiele für Arylreste sind unsubstituierte Phenylreste einfach, zweifach oder dreifach substituierte Phenylreste, Reste unsubstituierter oder bis zu dreifach substituierter mehrkerniger Aromaten wie Naphtyl-, Indenyl- oder Phenanthrenreste. Als Substituenten kommen in Frage Halogenatome, Trifluoromethylreste, Nitrogruppen, Niedrigalkylreste, Guanidino-  
gruppen, Cyanogruppen, Sulfonamidogruppen, Amidinogruppen, Niedrigalkylthioester, Sulfhydrylreste, Hydroxylreste, Niedrigalkyloxyreste, Aminogruppen, Niedrigalkylaminoreste, Niedrigalkanoylaminoreste, Niedrigalkanoyloxyreste, Carboxylgruppen, Niedrigalkyloxycarbonylreste, Carboxamidoreste und N-Amidocarboxamidoreste. "Niedrigalkyl" und "Niedrigalkanoyl" haben darin die in der vorliegenden Beschreibung definierten Bedeutungen. Bevorzugt sind unsubstituierte, einfach oder zweifach substituierte Phenylreste, wobei als Substituenten die eben genannten in Frage kommen. Besonders bevorzugt sind Phenyl, 2-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 2,3-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 2-Hydroxyphenyl, 4,5-Dihydroxyphenyl, 4-Carboxyphenyl, 3-Carboxyphenyl, 2-Carboxyphenyl, 2-Acetyloxyphenyl, 2-Ethoxy-carbonylphenyl, 4-Aminophenyl, 4-Dimethylaminophenyl,

4-Guanidinophenyl, 3-Guanidinophenyl, 4-Amidinophenyl, 3-Amidinophenyl, 4-Trifluoromethylphenyl, 3-Trifluoromethylphenyl, 4-Fluorophenyl, 4-Chlorophenyl, 3,5-Dichlorophenyl, 4-N-Amidinocarboxamidophenyl und 3,4-Dichlorphenyl.

Beispiele für Heteroarylreste sind unsubstituierte und einfach oder zweifach substituierte Reste aromatischer Heterozyklen. Bevorzugt sind Reste von Heterozyklen, die als Heteroatom Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei der heterocyclische Ring einen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen Ring darstellt, an den gegebenenfalls ein Benzolring anneliert ist. Als Substituenten kommen Niedrigalkylreste, Hydroxylgruppen, Aminogruppen, Halogenatome, Trifluoromethylreste, Niedrigalkyloxyreste, Niedrigalkylaminoreste, Amidinoreste, Guanidinoreste und N-Amidinocarboxymidoreste in Betracht. Bevorzugte Substituenten sind Niedrigalkylreste, Niedrigalkyloxyreste und Halogenatome. "Niedrigalkyl" hat darin die in der vorliegenden Beschreibung definierte Bedeutung. Besonders bevorzugt sind folgende Reste: 3-Pyridyl, 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Pyrimidinyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Furanyl, 3-Furanyl, 2-Indolyl, 3-Indolyl, 2-Chinolinyl, 3-Chinolinyl, 7-Chinolinyl, 1-Isochinolinyl, 3-Isochinolinyl, 2-Benzothienyl und 3-Benzothienyl, 5-Methoxyindol-3-yl, 6-Methoxyindol-3-yl, 5-Chlorindol-3-yl und 5-Chlorpyridin-2-yl.

In dem Ausdruck "Arylniedrigalkyl" sind "Aryl" und "Niedrigalkyl" wie oben definiert, wobei der Arylrest an eine beliebige Stelle des Niedrigalkylrestes gebunden sein kann. Bevorzugte Vertreter sind Reste, in denen Phenylreste oder durch Aminogruppen, Guanidinogruppen, Amidinogruppen, Niedrigalkylaminogruppen, Hydroxylreste, Niedrigalkyloxyreste, Niedrigalkylreste, Halogenatome, Carboxylgruppen oder Niedrigalkyloxycarbonylgruppen einfach oder zweifach substituierte Phenylreste an Niedrigalkylreste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen gebunden sind. Besonders bevorzugt sind 4-Phenylbutyl-, 2-Phenylbutyl-, 3-Phenylpropyl, 2-Phenylpropyl, 2-Phenylethyl, 1-Phenylethyl, Benzyl, 2-Hydroxybenzyl, 3-Hydroxybenzyl, 4-Methoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, 4,5-Dimethoxybenzyl, 2-Methylbenzyl, 3,5-Dichlorobenzyl, 4-Fluorobenzyl, 4-Dimethylaminobenzyl, 2-Carboxybenzyl, 3-Carboxybenzyl, 2-Ethyloxycarbonylbenzyl, 4-Guanidinobenzyl, 3-Guanidinobenzyl, 4-Amidinobenzyl und 3-Amidinobenzyl.

In dem Ausdruck "Arylniedrigalkenyl" sind "Aryl" und "Niedrigalkenyl" wie oben definiert, wobei der Arylrest an eine beliebige Stelle des Niedrigalkenylrestes gebunden sein kann. Bevorzugte Vertreter sind Reste, in denen Phenylreste oder durch Niedrigalkylreste, Niedrigalkyloxyreste, Trifluoromethylreste oder Halogenatome einfach oder zweifach substituierte Phenylreste an Niedrigalkenylreste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen gebunden sind. Besonders bevorzugt sind 2-Phenylmethyl-2-propen-1-yl, 1-Phenylmethyl-ethen-1-yl, 2-(4-Methoxyphenyl)methyl-2-propen-1-yl und 2-(4-Fluorophenyl)methyl-2-propen-1-yl, 2-Phenylethenyl, 2-(4-Chlorophenyl)ethenyl und 2-(4-Methoxyphenyl)ethenyl.

In dem Ausdruck "Heteroarylniedrigalkyl" sind "Heteroaryl" und "Niedrigalkyl" wie oben definiert, wobei der Heteroarylrest an eine beliebige Stelle des Niedrigalkylrestes gebunden sein kann. Bevorzugte Vertreter sind Reste, in denen unsubstituierte oder mit Niedrigalkylresten, Hydroxylresten, Niedrigalkyloxyresten oder Halogenatomen einfach oder zweifach substituierte Heteroarylreste an Niedrigalkylreste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen gebunden sind. Besonders bevorzugt sind Indol-3-yl-methyl, Indol-3-yl-ethyl, Indol-3-yl-propyl, Indol-3-yl-isopropyl, 5-Methoxyindol-3-yl-methyl, 5,6-Dimethoxyindol-3-yl-methyl, 3-Pyridinylmethyl, 3-Pyridinylethyl, 3-Pyridinylpropyl, 2-Pyridinylpropyl, 2-Pyridinylbutyl, 8-Hydroxychinolin-7-yl, Thiophen-3-yl-methyl, Thiophen-3-yl-ethyl, Thiophen-3-yl-isopropyl, Benzothiophen-3-yl-propyl, Benzothiophen-3-yl-methyl, Imidazol-4-yl-methyl.

In dem Ausdruck "Heteroarylniedrigalkenyl" sind "Heteroaryl" und "Niedrigalkenyl" wie oben definiert, wobei der Heteroarylrest an eine beliebige Stelle des Niedrigalkenylrestes gebunden sein kann. Bevorzugte Vertreter sind Reste, in denen unsubstituierte oder mit Hydroxylgruppen, Niedrigalkylresten, Niedrigalkyloxyresten oder Halogenatomen einfach oder zweifach substituierte Heteroarylreste an Niedrigalkenylreste mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen gebunden sind. Besonders bevorzugt sind 1-(Indol-3-yl-methyl)-ethen-1-yl, 2-(Indol-3-yl-methyl)-2-propen-1-yl, 2-(Thiophen-3-yl)-ethenyl, 1-(Thiophen-3-yl-methyl)-ethen-1-yl und 2-(Thiophen-3-yl-methyl)-2-propen-1-yl.

Beispiele für Niedrigalkanolyreste sind geradkettige und verzweigte Reste gesättigter aliphatischer Carbonsäuren mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere Formyl, Acetyl, Propanoyl, Butanoyl, Pentanoyl, Hexanoyl, Isobutanoyl und Pivaloyl. Bevorzugte Vertreter sind Formyl, Acetyl und Pivaloyl.

Beispiele für Cycloalkanoylreste sind Reste zykoaliphatischer Carbonsäuren mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie zum Beispiel Cyclobutanoyl, Cyclopentanoyl, Cyclohexanoyl, Bornylcarbonyl, Norbornylcarbonyl und Adamantylcarbonyl. Bevorzugt sind hierbei Cyclopentanoyl und Cyclohexanoyl.

In dem Ausdruck "Arylniedrigalkanoyl" sind "Aryl" und "Niedrig-alkanoyl" wie oben definiert, wobei der Arylrest an beliebiger Stelle an den Niedrigalkanoylrest gebunden sein kann. Bevorzugt sind Vertreter mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Niedrigalkanoylgruppe, insbesondere Phenylacetyl, 2-Phenylpropanoyl, 3-Phenylpropanoyl, 4-Phenylbutanoyl und 2-Phenylbutanoyl.

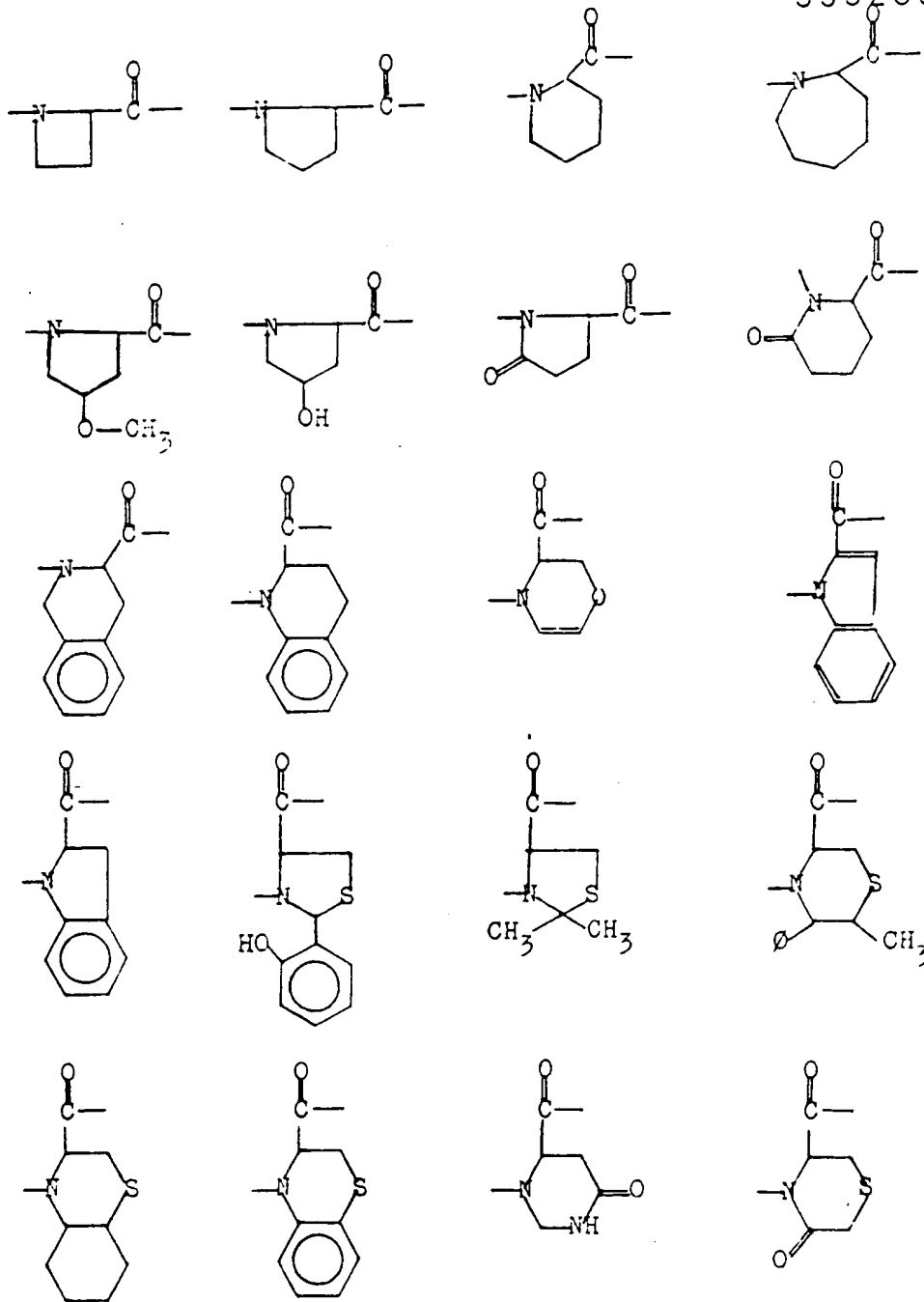
In dem Ausdruck "Heteroarylniedrigalkanoyl" sind "Heteroaryl" und "Niedrigalkanoyl" wie oben definiert, wobei der Heteroarylrest an eine beliebige Stelle des Niedrigalkanoylrestes gebunden sein kann. Bevorzugt sind Reste, in denen unsubstituierte Heteroarylreste an Niedrigalkanoylreste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen gebunden sind. Besonders bevorzugt sind 3-(Thiophen-2-yl)propanoyl, Thiophen-1-yl-acetyl, 4-(Thiophen-3-yl)butanoyl, 3-(Indol-3-yl)-propanoyl, Indol-3-yl-acetyl und Pyridin-3-yl-acetyl.

Beispiele für Aroylreste sind Reste aromatischer Carbonsäuren wie zum Beispiel Benzoesäure,  $\alpha$ -Naphthoesäure und  $\beta$ -Naphthoesäure. Die Benzoesäurereste können unsubstituiert, einfach oder zweifach substituiert vorliegen. Als Substituenten kommen Halogenatome, Niedrigalkylreste, Nitrogruppen, Cyanidreste, Hydroxylreste, Niedrigalkyloxyreste, Carboxylgruppen, Niedrigalkyloxycarbonylreste, Niedrigalkanoyloxyreste, Aminogruppen, Niedrigalkylaminogruppen, Niedrigalkanoylaminogruppen, Amidinogruppen, Guanidinogruppen und Trifluoromethylreste in Betracht. "Niedrigalkyl" und "Niedrigalkanoyl" haben darin die in der vorliegenden Beschreibung definierten Bedeutungen. Bevorzugt sind hierbei unsubstituierte oder durch die eben genannten Substituenten substituierte Benzoylreste. Besonders bevorzugt sind Benzoyl, 2-Acetyloxybenzoyl, 4-Dimethylaminobenzoyl, 4-N-Acetylaminobenzoyl, 4-Methylbenzoyl, 4-Methoxybenzoyl, 3-Chlorbenzoyl, 2-Hydroxybenzoyl, 3-Hydroxybenzoyl, 2-Carboxybenzoyl und 3-Carboxybenzoyl.

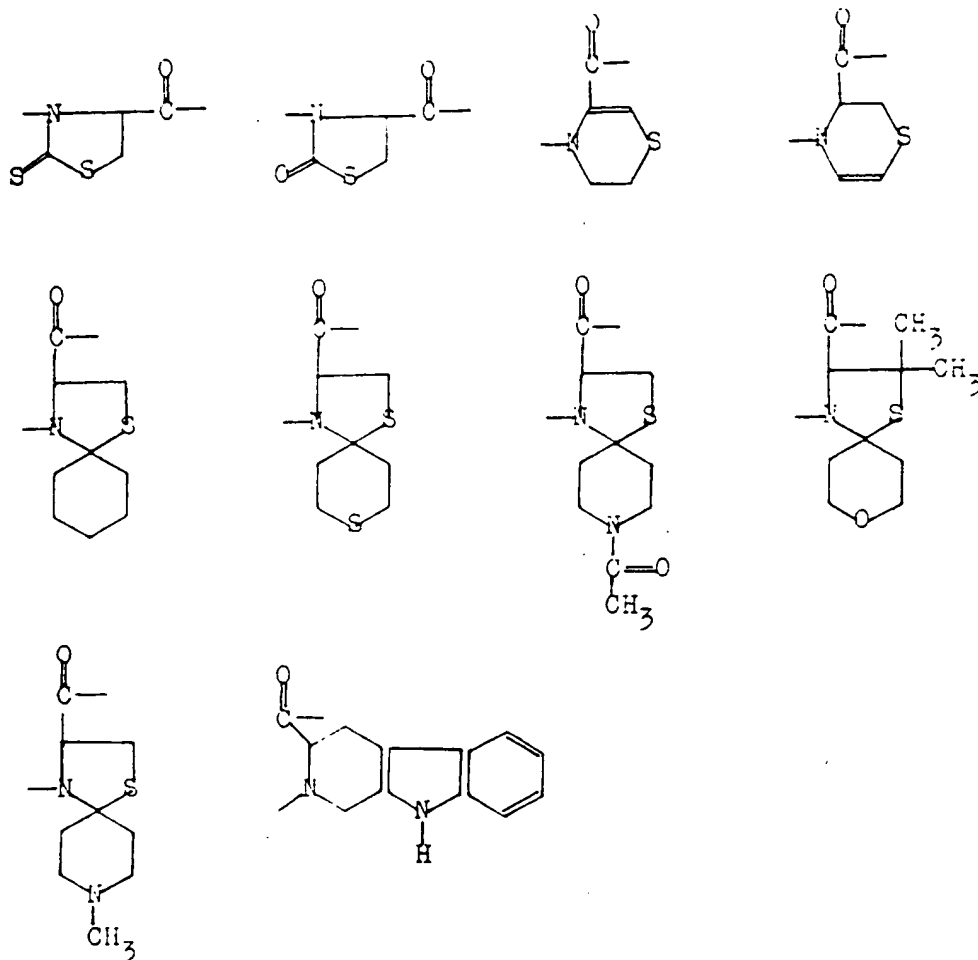
Beispiele für Heteroaroylreste sind Reste heteroaromatischer Carbonsäuren, insbesondere von Heteroaromaten, die als Heteroatom Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei der aromatische Ring einen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen Ring bildet, an den gegebenenfalls ein Benzolring anneliert ist. Bevorzugt sind die folgenden Reste: Thiophen-2-carbonyl, Thiophen-3-carbonyl, Pyrrol-3-carbonyl, Pyridin-2-carbonyl, Pyridin-3-carbonyl, Chinolin-2-carbonyl, Chinolin-3-carbonyl, Indol-3-carbonyl, Indol-2-carbonyl und Benzothiophen-3-carbonyl.

Beispiele für Halogenatome sind Fluor-, Chlor-, Brom- und Iodatome. Bevorzugt sind Chloratome und Fluoratome.

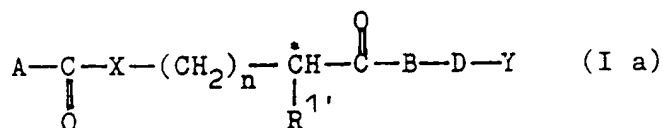
Für den Fall, daß  $R^1$  und  $R^4$  zusammen oder  $R^5$  und  $R^6$  zusammen einen Ring bilden, entstehen Reste heterozyklischer Aminosäuren. Die folgenden Beispiele von heterozyklischen Aminosäureresten erläutern den Anspruch 1 ohne ihn im Umfang auf die genannten Beispiele zu beschränken:







Die in der Formel I dargestellten Verbindungen sind acylierte Derivate von Hydroxy- oder Aminocarbonsäuren. Für den Fall, daß  $R^1$  in den erfindungsmäßigen Verbindungen von einem Wasserstoffatom verschieden ist ( $= R^{1'}$ ), handelt es sich um optisch aktive Verbindungen der Formel I a, worin das Kohlenstoffatom, das den Rest  $R^{1'}$  trägt und hier mit einem Stern gekennzeichnet ist, das optisch aktive Zentrum darstellt.



Die erfindungsmäßigen Verbindungen können in diesem optisch aktiven Zentrum in der R-Form, in der S-Form oder als racemisches Gemisch vorliegen. Die Formel I in Anspruch 1 umfaßt sowohl die R-Form, die S-Form als auch das racemische Gemisch der erfindungsmäßigen Verbindungen. Im allgemeinen ist die S-Form bevorzugt.

Darüber hinaus können die erfindungsmäßigen Verbindungen gegebenenfalls durch das Vorhandensein geeigneter Reste für B und D weitere optisch aktive Zentren enthalten. Auch in diesen optisch aktiven Zentren können die erfindungsmäßigen Verbindungen unabhängig voneinander in der R-Form, der S-Form oder als racemische Gemische vorliegen. Im allgemeinen sind bei optisch aktiven Resten B oder D die S-Formen bevorzugt.

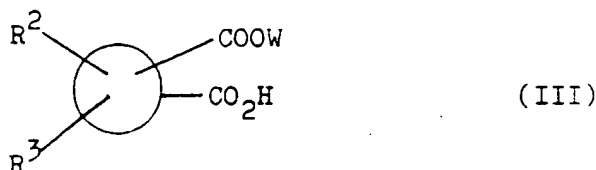
Für den Fall, daß die Verbindungen der Formel I sauer reagieren, fallen auch die Salze der Säuren der Formel I mit physiologisch verträglichen anorganischen und organischen Basen unter die Erfindung. Beispiele dafür sind das Ammonium-, Natrium-, Kalium-, Lithium-, Magnesium- oder Calciumsalz, das Salz mit Ethanolamin, Triethanolamin, Morpholin oder Piperidin.

Für den Fall, daß die erfindungsmäßigen Verbindungen basisch reagieren, fallen auch die Salze der Basen der Formel I mit physiologisch verträglichen anorganischen und organischen Säuren unter die Erfindung. Beispiele für solche Salze der Basen der Formel I sind das Chlorid, das Acetat, das Carbonat, das Tartrat, das Citrat, das Formiat, das Lactat und das Stearat. Besonders bevorzugt sind das Chlorid, das Acetat, das Citrat und das Tartrat.

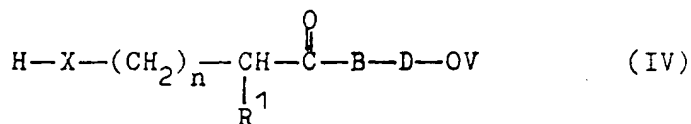
Die erfindungsmäßigen Verbindungen können in Analogie zu verschiedenen literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden.

#### Methode 1

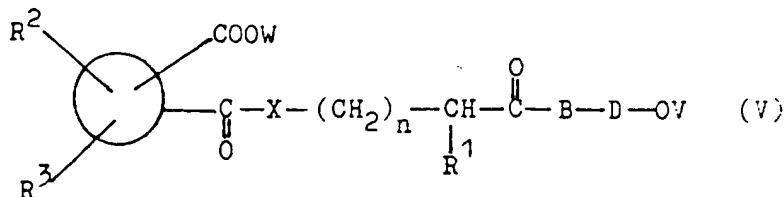
Man setzt eine Carbonsäure der allgemeinen Formel III



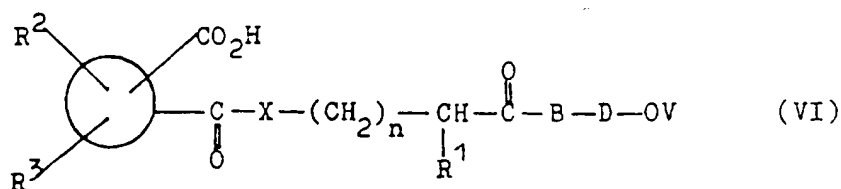
um mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



zu einem Säureamid (im Fall  $\text{X} = \text{---N---}$ ) oder zu einem Ester (im Fall  $\text{X} = \text{O}$ ) der allgemeinen Formel V.

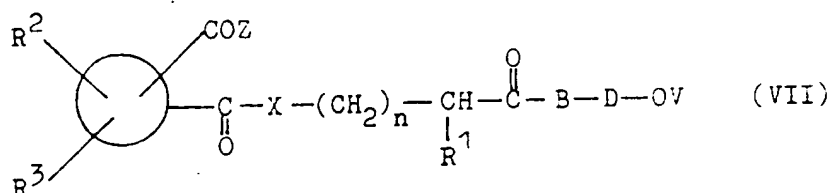


Hierbei bedeutet W eine allgemein gebräuchliche, durch milde saure Hydrolyse abspaltbare Schutzgruppe für Carbonsäuren, bevorzugterweise den tert. Butylrest, und V eine allgemein gebräuchliche, durch Hydrogenolyse abspaltbare Schutzgruppe für Carbonsäuren, bevorzugterweise einen Benzylrest. Diese Umsetzung kann gegebenenfalls in Gegenwart von Kupplungsreagenzien, wie zum Beispiel Dicyclohexylcarbodiimid, oder nach geeigneter Aktivierung der Säuregruppe der Carbonsäure der Formel III erfolgen. Beispiele für Methoden zur Aktivierung der Säurefunktion sind die Überführung in Säurehalogenide, die Überführung in ein gemischtes Anhydrid, zum Beispiel mittels Isobutylchloroformiat und die Überführung in einen aktivierten Ester, zum Beispiel mittels N-Hydroxysuccinimid und Dicyclohexylcarbodiimid. Beispiele für solche Acylierungsverfahren sind in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV, Teil II (1974), Seite 1 ff. beschrieben. Bevorzugt ist die Überführung der Carbonsäure der Formel III in ein Säurehalogenid und die anschließende Umsetzung mit einer Verbindung der Formel IV in Gegenwart insbesondere äquivalenter Mengen an Basen, wie Alkalicarbonaten, Alkalihydrogencarbonaten, Alkalihydroxyden, Triethylamin oder Hünigbase in organischen Lösungsmitteln wie zum Beispiel Methylenchlorid, Acetonitril, Chloroform, Dioxan oder Tetrahydrofuran oder in wässriger Lösung. Aus einer Verbindung der allgemeinen Formel V spaltet man mittels milder saurer Hydrolyse die Schutzgruppe W ab und erhält eine Verbindung der allgemeinen Formel VI.



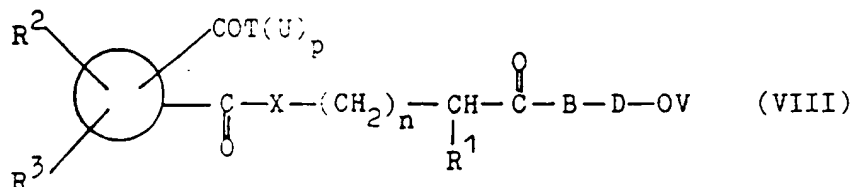
Zur milden sauren Hydrolyse der Schutzgruppe W verwendet man eines der allgemein bekannten Verfahren, wie sie beispielsweise in der Monographie "The Peptides", Vol. 3 (Gross, E. und Meienhofer, H., Hrsg.) 1981, Academic Press beschrieben sind. Bevorzugt ist die Abspaltung eines tert. Butylrestes in wasserfreier Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur.

Anschließend setzt man eine Verbindung der allgemeinen Formel VI mit einer Verbindung der allgemeinen Formel HZ um, worin Z eine von einem Hydroxylrest und Sulfhydrylrest verschiedene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VII,



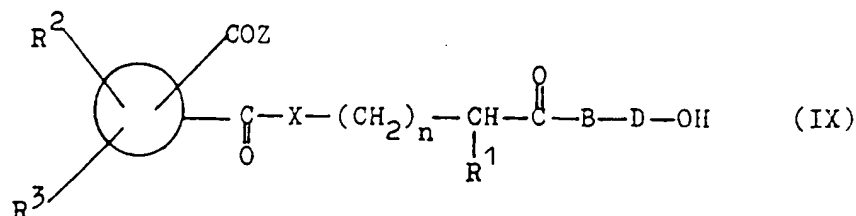
worin Z eine von einem Hydroxylrest und Sulfhydrylrest verschiedene Bedeutung hat. Bei dieser Umsetzung handelt es sich wieder um eine Acylierung und es gilt das oben Beschriebene. Bevorzugt ist hier die Kopplung mittels Dicyclohexylcarbodiimid in organischen Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid.

Für den Fall, daß Z den Rest  $\text{NHNH}_2$  oder den Rest  $\text{NHOH}$  bedeutet, schützt man anschließend diese Reste mit allgemein gebräuchlichen Schutzgruppen, die durch milde saure Hydrolyse abspaltbar sind. Bevorzugt sind hier Trimethylsilylreste. Die Umsetzung führt zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII,

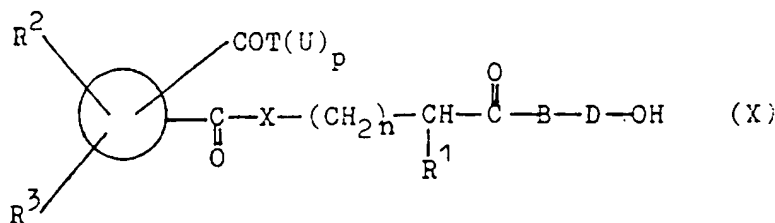


worin entweder T die Gruppe NH-N bedeutet und p zugleich 2 ist oder T die Gruppe NHO bedeutet und p zugleich 1 ist und worin U eine Schutzgruppe bedeutet. Eine bevorzugte Methode zur Einführung der bevorzugten Trimethylsilylreste ist die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel VII, worin Z den Rest NHOH oder den Rest NHNH<sub>2</sub> bedeutet mit einem Äquivalent Trimethylchlorsilan (im Fall Z = NHOH) oder mit 2 Äquivalenten Trimethylchlorsilan (im Fall Z = NHNH<sub>2</sub>) in einem organischen Lösungsmittel beispielsweise Tetrahydrofuran, in Gegenwart von Basen, beispielsweise Triethylamin, in entsprechenden äquivalenten Mengen.

Der nächste Reaktionsschritt zur Herstellung der erfindungsmäßigen Verbindungen besteht darin, daß man von einer Verbindung der allgemeinen Formel VII oder VIII die Schutzgruppe V durch Hydrogenolyse abspaltet. Die Verfahren der hydrogenolytischen Abspaltung von entsprechenden Schutzgruppen sind in der oben zitierten Literatur beschrieben. Eine bevorzugte Methode ist das Behandeln einer Verbindung der allgemeinen Formel VII oder VIII mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle. Aus einer Verbindung der allgemeinen Formel VII erhält man somit eine Verbindung der allgemeinen Formel IX,

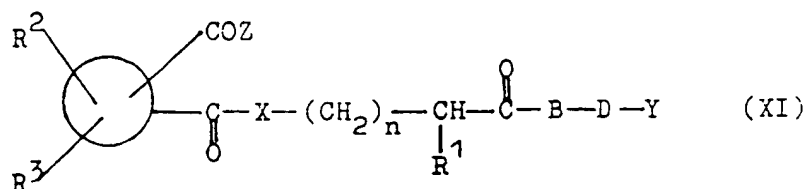


worin Z eine von einem Hydroxylrest, einem Sulfhydrylrest, dem Rest  $\text{NHNH}_2$  und dem Rest  $\text{NHOH}$  verschiedene Bedeutung hat. Aus einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII erhält man eine Verbindung der allgemeinen Formel X,

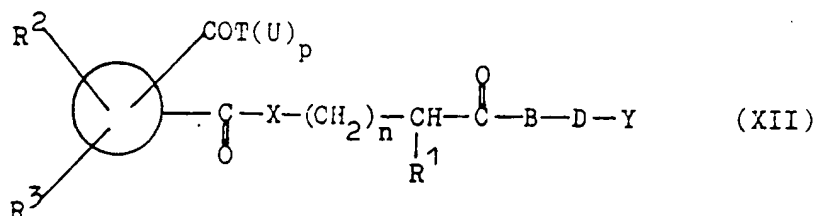


worin U die Schutzgruppe bedeutet und entweder T die Gruppe  $\text{NHN}$  bedeutet und p zugleich 2 ist oder T die Gruppe  $\text{NHO}$  bedeutet und p zugleich 1 ist.

Anschließend setzt man eine Verbindung der allgemeinen Formel IX oder X mit einer Verbindung der allgemeinen Formel H-Y, worin Y eine von einem Hydroxylrest verschiedene Bedeutung hat, um und erhält aus einer Verbindung der allgemeinen Formel IX eine Verbindung der allgemeinen Formel XI,



worin Z eine von einem Sulfhydrylrest, einem Hydroxylrest, dem Rest  $\text{NHNH}_2$  und dem Rest  $\text{NHOH}$  verschiedene Bedeutung hat und Y eine von einem Hydroxylrest verschiedene Bedeutung hat. Aus einer Verbindung der allgemeinen Formel X erhält man durch die Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel H-Y, worin Y eine von einem Hydroxylrest verschiedene Bedeutung hat, eine Verbindung der allgemeinen Formel XII,



worin U eine Schutzgruppe bedeutet, Y eine von einem Hydroxylrest verschiedene Bedeutung hat und entweder T die Gruppe NHN bedeutet und p zugleich 2 ist oder T die Gruppe NHO bedeutet und p zugleich 1 ist. Diese Umsetzung ist eine Acylierung und kann analog einem der allgemein üblichen Acylierungsverfahren, wie sie in den oben zitierten Literaturstellen beschrieben sind, durchgeführt werden. Hier sind insbesondere Verfahren vorteilhaft, die es erlauben, in Gegenwart von Kupplungsreagenzien eine Carbonsäure mit einem nucleophilen Reaktionspartner umzusetzen. Bevorzugterweise setzt man die Carbonsäure der allgemeinen Formel IX oder X mit dem Nucleophil HY in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran, um. Der bevorzugte Bereich der Reaktionstemperatur liegt zwischen  $-10^{\circ}\text{C}$  und  $25^{\circ}\text{C}$ .

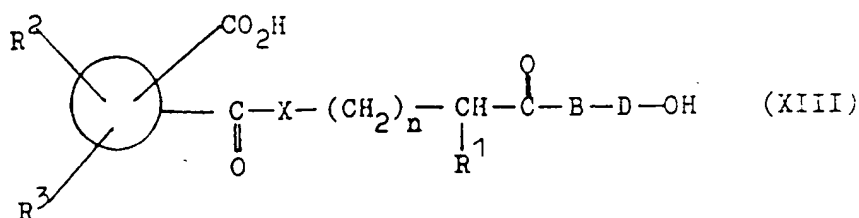
Von einer Verbindung der allgemeinen Formel XII, worin U eine Schutzgruppe bedeutet, Y eine von einem Hydroxylrest verschiedene Bedeutung hat und entweder T die Gruppe NHN bedeutet und p zugleich 2 ist oder T die Gruppe NHO bedeutet und p zugleich 1 ist, spaltet man anschließend die Schutzgruppe U ab und erhält eine Verbindung der allgemeinen Formel XI, worin Y eine von einem Hydroxylrest verschiedene Bedeutung hat und Z den Rest  $\text{NHNH}_2$  oder den Rest  $\text{NHOH}$  bedeutet. Im bevorzugten Fall bedeutet die Schutzgruppe U einen Trimethylsilylrest. Die Abspaltung der Schutzgruppe(n) erfolgt durch milde saure Hydrolyse beispielsweise Hydrolyse in verdünnten wässrigen Mineralsäuren. Bevorzugt ist die Abspaltung mittels verdünnter wässriger Salzsäure in Konzentrationen von 0.01 - 0.5 N.



Um Verbindungen gemäß Anspruch 1 zu erhalten, worin Y einen Hydroxylrest bedeutet und Z einen Hydroxylrest oder Sulfhydrylrest bedeutet, spaltet man von einer Verbindung der allgemeinen Formel IX, worin Z den Rest  $-OR^8$  oder den Rest  $-SR^9$  bedeutet und  $R^8$  oder  $R^9$  einen leicht abspaltbaren Alkylrest, z. B. einen Benzylrest oder einen tert. Butylrest bedeuten, den Rest  $R^8$  oder  $R^9$  ab. Die Abspaltung erfolgt für den Fall, daß  $R^8$  oder  $R^9$  einen tert. Butylrest bedeuten durch milde saure Hydrolyse, beispielsweise durch Behandeln der Verbindung der allgemeinen Formel IX mit wasserfreier Trifluoressigsäure. Für den Fall, daß  $R^8$  oder  $R^9$  einen Benzylrest bedeuten, erfolgt die Abspaltung durch Hydrogenolyse, bevorzugterweise durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart von Pd/C-Katalysator.

Um Verbindungen gemäß Anspruch 1 zu erhalten, worin Y eine von einem Hydroxylrest verschiedene Bedeutung hat und Z einen Hydroxylrest oder Sulfhydrylrest bedeutet, spaltet man von einer Verbindung der allgemeinen Formel XI, worin Z den Rest  $OR^8$  oder den Rest  $SR^9$  bedeutet, Y von einem Hydroxylrest verschieden ist und  $R^8$  oder  $R^9$  einen leicht abspaltbaren Alkylrest, zum Beispiel einen Benzylrest oder tert. Butylrest, bedeuten, den Rest  $R^8$  oder  $R^9$  ab. Für die Durchführung der Abspaltung gilt das im vorhergehenden Absatz Beschriebene.

Um Verbindungen gemäß Anspruch 1 zu erhalten, worin Z gleich Y ist, spaltet man von einer Verbindung der allgemeinen Formel VI durch Hydrogenolyse die Schutzgruppe V ab und erhält eine Verbindung der allgemeinen Formel XIII.



Für das Verfahren zur hydrogenolytischen Abspaltung der Schutzgruppe V gilt das im Zusammenhang mit der Abspaltung dieser Schutzgruppe von Verbindungen der allgemeinen Formeln VII oder VIII Beschriebene. Anschließend setzt man gegebenenfalls eine Dicarbonsäure der allgemeinen Formel XIII mit 2 Äquivalenten einer Verbindung der allgemeinen Formel HZ, worin Z eine von einem Hydroxylrest verschiedene Bedeutung hat, um und erhält eine Verbindung der allgemeinen Formel XI, worin Y gleich Z ist und eine von einem Hydroxylrest verschiedene Bedeutung hat. Für diese Umsetzung gilt das im Zusammenhang mit der Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel V Beschriebene. Bevorzugt ist hier die Kopplung mittels Dicyclohexylcarbodiimid.

Für den Fall, daß  $R^1$  einen Rest mit einer weiteren funktioneller Gruppe bedeutet, oder daß B oder D einen Aminosäurerest mit einer funktionellen Gruppe bedeuten, erfolgt die Umsetzung der Carbonsäure der Formel III mit der Verbindung der Formel IV gegebenenfalls nach geeignetem Schutz der betreffenden funktionellen Gruppen in den Verbindungen der Formel IV. Beispiele für solche funktionelle Gruppen tragende Reste  $R^1$ ,  $R^6$  und  $R^7$  gemäß der Definition in Anspruch 1 sind Aminoniedrigalkylreste, Guanidoniedrigalkylreste, Hydroxyniedrigalkylreste, Mercaptouniedrigalkylreste und Carboxyniedrigalkylreste. Diese Reste werden gegebenenfalls durch Schutzgruppen derivatisiert, wie sie in der Peptidchemie allgemein üblich sind und beispielsweise in der Monographie "The Peptides", Vol. 3 (Gross, E. und Meienhofer, H., Hrsg.) 1981, Academic Press beschrieben sind. Bevorzugte Schutzgruppen für Aminogruppen sind der Benzyl-oxy-carbonylrest und der tert. Butyloxycarbonylrest, für Säuregruppen der Methylrest, der Benzylrest, der p-Nitrobenzylrest oder der tert. Butylrest, für Hydroxylgruppen der Benzyloxycarbonylrest oder der Trimethylsilylrest, für Mercaptogruppen der Benzylrest und für Guanidogruppen die Nitrogruppe.

Nach erfolgter Umsetzung werden gegebenenfalls die Schutzgruppen der genannten funktionellen Reste  $R^1$ ,  $R^6$  oder  $R^7$  durch geeignete Hydrolyse oder Hydrogenolyse abgespalten, um Verbindungen gemäß Anspruch 1 zu erhalten. Hydrolyseverfahren sind beispielsweise Hydrolyse in wässrigen Säuren oder Basen. Die Hydrogenolyse erfolgt vorzugsweise durch katalytische Hydrierung am Palladium-Kohle-Katalysator oder durch Behandlung mit Natrium in flüssigem Ammoniak.

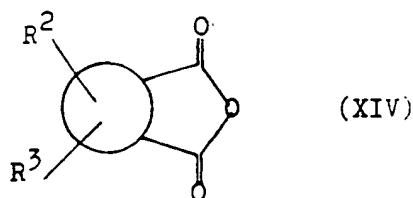
Gegebenenfalls können aus den freien Säuren der Formel I Salze mit physiologisch verträglichen Basen hergestellt werden. Das geschieht in bekannter Weise bevorzugt durch Umsetzung der Carbonsäuren der Formel I mit äquivalenten Mengen an anorganischen oder organischen Basen in einem Lösungsmittel, in dem die Salze schwer löslich sind, und Gewinnung der Salze durch Filtration oder durch Umsetzung in wässriger Lösung und Gewinnung der Salze durch Lyophilisation. Als anorganische und organische Basen können hierfür beispielsweise Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Magnesiumhydroxid, Calciumhydroxid, Ammoniak, Ethanolamin, Triethanolamin, Morpholin und Piperidin verwendet werden.

Für den Fall, daß die erfindungsmäßigen Verbindungen basisch reagieren, können die Basen der allgemeinen Formel I mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren in ihre Salze übergeführt werden. Dies geschieht auf bekannte Weise bevorzugt dadurch, daß man die Base der Formel I mit einer äquivalenten Menge der Säure in einem Lösungsmittel umsetzt, in dem das Salz schwer löslich ist und das Salz durch Filtration gewinnt oder daß man in wässrigem Milieu umsetzt und das Salz durch Lyophilisation gewinnt. Als anorganische und organische Säuren können hierfür beispielsweise Chlorwasserstoff, Kohlensäure, Essigsäure, Ameisensäure, Weinsäure, Citronensäure, Milchsäure oder Stearinsäure dienen.

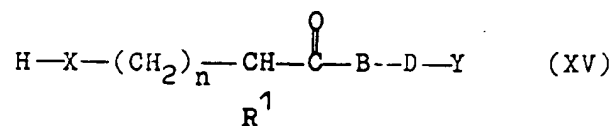
Neben dieser allgemeinen Methode zur Herstellung der erfindungsmäßigen Verbindungen gibt es weitere Verfahren in Analogie zu literaturbekannten Verfahren, mit denen Gruppen von erfindungsmäßigen Verbindungen oder einzelne erfindungsmäßige Verbindungen hergestellt werden können. Vielfach sind diese Verfahren aufgrund größerer Einfachheit vorteilhafter als die eben beschriebene Methode 1. Eine dieser Methoden ist besonders bevorzugt und wird hier als Methode 2 beschrieben.

#### Methode 2

Um Verbindungen gemäß Anspruch 1 zu erhalten, worin Z einen Hydroxylrest bedeutet, Y eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat und der Rest COZ ein oder zwei Ringatome von der Anbindungsstelle des Restmoleküls entfernt gebunden ist, setzt man in an sich bekannter Weise ein zyklisches Anhydrid der allgemeinen Formel XIV,



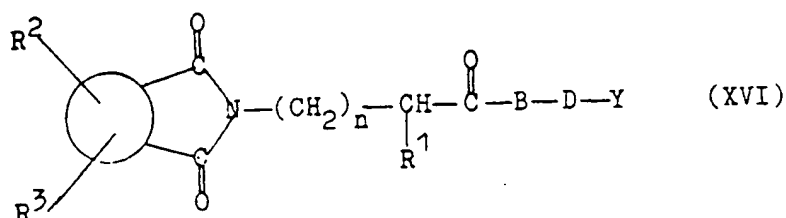
um mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV,



worin Y eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat und erhält für den Fall, daß X ein Sauerstoffatom oder die Gruppe  $\text{—}\underset{\text{R}^4}{\text{N}}\text{—}$  bedeutet und  $\text{R}^4$  eine von einem Wasserstoffatom

verschiedene Bedeutung hat, eine Verbindung der allgemeinen Formel XI, worin Z einen Hydroxylrest bedeutet, Y eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat, der Rest COZ ein oder zwei Ringatome von der Anbindungsstelle des Restmoleküls entfernt gebunden ist und X ein Sauerstoffatom oder die Gruppe

—N— bedeutet, wobei  $R^4$  eine von einem Wasserstoffatom verschiedene Bedeutung hat. Für den Fall, daß X die Gruppe —NH— bedeutet, erhält man bei dieser Umsetzung eine Verbindung der allgemeinen Formel XVI,

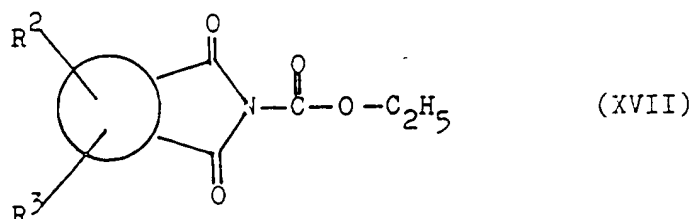


worin Y eine von dem Rest  $NHNH_2$  verschiedene Bedeutung hat.

Diese Umsetzung wird in Abwesenheit oder Anwesenheit von organischen Lösungsmitteln wie Toluol, Chloroform, Anisol oder Dioxan durchgeführt. Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen zwischen  $60^\circ\text{C}$  und  $180^\circ\text{C}$  bzw. beim Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels. Für den Fall des Vorhandenseins funktioneller Reste  $R^1$ ,  $R^6$  oder  $R^7$  sind diese funktionellen Gruppen im allgemeinen geschützt. Hierbei gilt das unter Methode 1 Beschriebene.

Anschließend wird eine Verbindung der allgemeinen Formel XVI, worin Y eine von dem Rest  $NHNH_2$  verschiedene Bedeutung hat, durch milde alkalische Hydrolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel XI übergeführt, worin Z einen Hydroxylrest bedeutet, der Rest COZ ein oder zwei Ringatome von der Anbindungsstelle des Restmoleküls entfernt gebunden ist, X die Gruppe —NH— bedeutet und Y eine von dem Rest  $NHNH_2$  verschiedene Bedeutung hat. Die alkalische Hydrolyse erfolgt durch Behandeln einer Verbindung der allgemeinen Formel XVI mit verdünnter Natronlauge in Konzentrationen zwischen 0,01 N und 2 N, bei Temperaturen zwischen  $0^\circ\text{C}$  und  $60^\circ\text{C}$  und Reaktionszeiten zwischen 30 Minuten und 18 Stunden. Bevorzugt ist die Behandlung mit 0,5 N Natronlauge bei  $40^\circ\text{C}$  für 2 Stunden.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel XVI, worin Y eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  und dem Rest  $\text{NHOH}$  verschiedene Bedeutung hat, kann gemäß einer weiteren literaturbekannten Methode (Nefkens, G.H.L., Tesser, G.J. und Nivard, R.J.F. (1960) Rec. Trav. Chim. 79, 688 - 693) hergestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel XVII

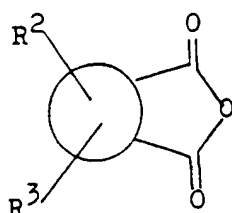


umsetzt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV, worin X die Gruppe  $\text{—NH—}$  bedeutet und Y eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  und dem Rest  $\text{NHOH}$  verschiedene Bedeutung hat, zu den genannten Verbindungen der allgemeinen Formel XVI. Die Umsetzung erfolgt unter den in der Literaturstelle genannten Reaktionsbedingungen.

Aus einer Verbindung der allgemeinen Formel XVI, worin Y eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat, erhält man durch Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel HZ, worin Z eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat, eine Verbindung der allgemeinen Formel XI, worin Z eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat, der Rest  $\text{CO}_2$  ein oder zwei Ringatome von der Anbindungsstelle des Restmolekül entfernt gebunden ist, X die Gruppe  $\text{—NH—}$  bedeutet und Y eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat. Diese Umsetzung erfolgt in organischen Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Aceton oder Anisol mit einem Überschuß der Verbindung HZ. Die Reaktionstemperatur liegt in einem Bereich von  $0^\circ\text{C}$  bis  $100^\circ\text{C}$ . Bevorzugt ist die Umsetzung mit 2 bis 5 Äquivalenten HZ, bei Temperaturen zwischen  $25^\circ\text{C}$  und  $60^\circ\text{C}$  in Dimethylformamid. Für den Fall, daß HZ einen Alkohol oder Schwefelwasserstoff bedeutet, setzt man bevorzugterweise die eben genannte Verbindung der allgemeinen Formel XVI mit dem Anion  $\text{Z}^-$  in alkoholischer Lösung um.

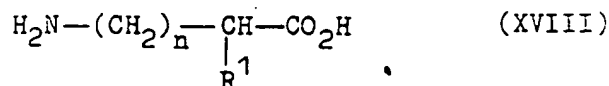
### Methode 3

Um Verbindungen gemäß Anspruch 1 zu erhalten, worin Y einen Hydroxylrest bedeutet, Z eine von dem Rest  $\text{NHNH}_2$  verschiedene Bedeutung hat, der Rest COZ ein oder zwei Ringatome von der Anbindungsstelle des Restmoleküls entfernt gebunden ist und X die Gruppe  $\text{—NH—}$  bedeutet, kann man in einer alternativen Methode ein zyklisches Anhydrid der allgemeinen Formel XIV

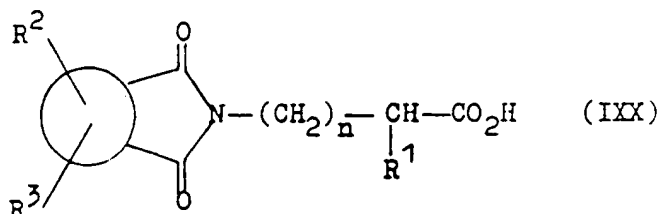


(XIV)

umsetzen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XVIII



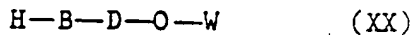
zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IXX.



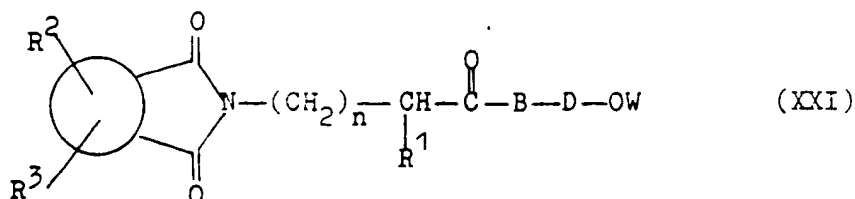
(IXX)

Diese Umsetzung erfolgt unter denselben Bedingungen, wie sie in Methode 2 beschrieben sind.

Anschließend setzt man die Carbonsäure der allgemeinen Formel IXX mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XX,

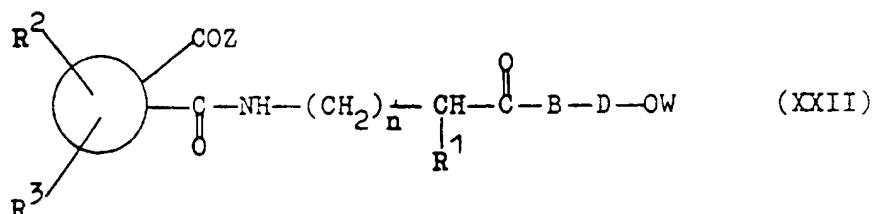


worin W eine sauer abspaltbare Schutzgruppe für Carbonsäuren bedeutet, bevorzugterweise einen tert. Butylrest, um und erhält eine Verbindung der allgemeinen Formel XXI.

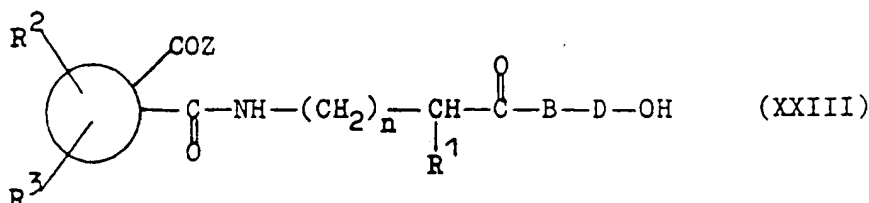


Diese Umsetzung ist eine Acylierung und es gilt, was unter Methode 1 ausgeführt ist. Bevorzugt ist hier die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel IXX mit der Verbindung der allgemeinen Formel XX in einem organischen Lösungsmittel, zum Beispiel Methylenchlorid, in Gegenwart von Kupplungsreagenzien, wie zum Beispiel Dicyclohexylcarbodiimid.

Die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel XXI setzt man anschließend mit einer Verbindung der allgemeinen Formel HZ oder mit dem Anion  $Z^{\ominus}$ , wobei HZ von Hydrazin verschieden ist, um zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XXII, worin Z von dem Rest  $NHNH_2$  verschieden ist und COZ ein oder zwei Ringatome von der Anbindungsstelle des Restmoleküls entfernt gebunden



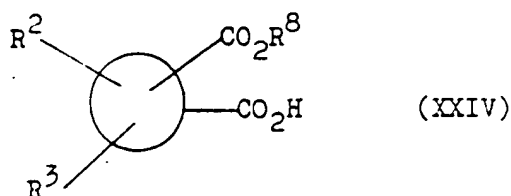
Für diesen Reaktionsschritt gelten die Ausführungen des letzten Absatzes der Methode 2. Zuletzt spaltet man die Schutzgruppe W durch milde saure Hydrolyse ab. Die Reaktionsbedingungen für die Abspaltung des bevorzugten tert. Butylrestes sind bei Methode 1 beschrieben. Man erhält eine Verbindung der allgemeinen Formel XXIII, worin Z von dem Rest  $NHNH_2$  verschieden ist und der Rest COZ ein oder zwei Ringatome von der Anbindungsstelle des Restmoleküls entfernt gebunden ist.



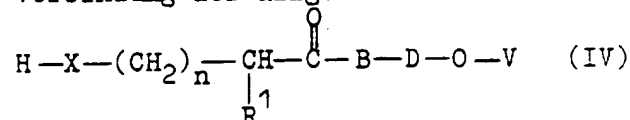


#### Methode 4

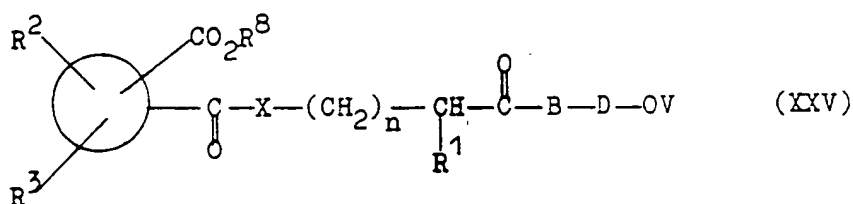
Um Verbindungen gemäß Anspruch 1 zu erhalten, worin Z den Rest  $—OR^8$  bedeutet, Y einen Hydroxylrest bedeutet und  $R^8$  eine von einem Wasserstoffatom verschiedene Bedeutung hat, setzt man in an sich bekannter Weise eine Carbonsäure der allgemeinen Formel XXIV



um mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV

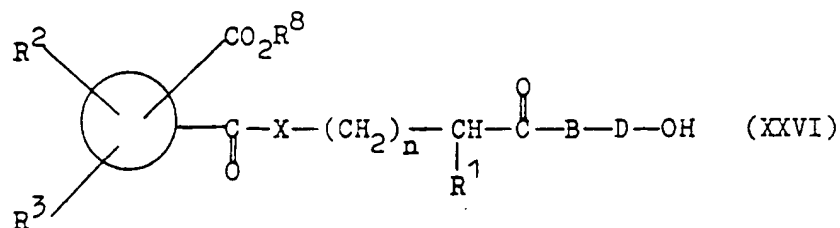


zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XXV



Hierbei bedeutet V eine allgemein gebräuchliche durch Hydrogenolyse abspaltbare Schutzgruppe für Carbonsäuren, bevorzugterweise einen Benzylrest. Für diese Umsetzung gelten die Ausführungen auf Seite 32. Für den Fall, daß  $R^1$  einen Rest mit einer weiteren funktionellen Gruppe bedeutet oder daß B oder D einen Aminosäurerest mit einer funktionellen Gruppe bedeuten, gelten die Ausführungen auf Seite 38.

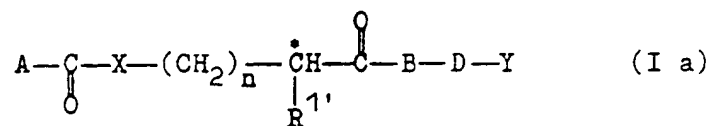
Anschließend spaltet man die Schutzgruppe V durch Hydrogenolyse ab und erhält eine Verbindung der allgemeinen Formel XXVI



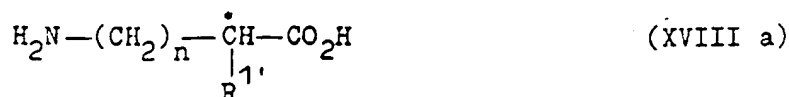
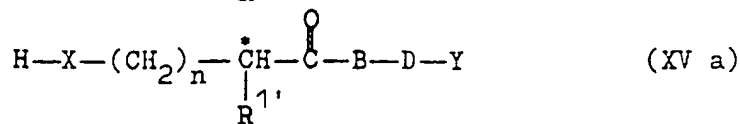
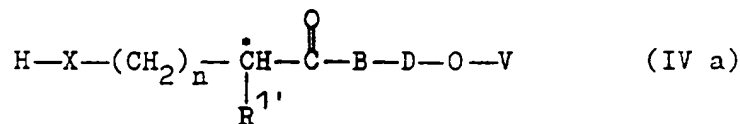
Für die hydrogenolytische Abspaltung der Schutzgruppe V gelten die Ausführungen auf Seite 34.

Verbindungen gemäß Anspruch 1 können nach weiteren bekannten Methoden hergestellt werden. Insbesondere erübrigt sich in Sonderfällen die Verwendung geschützter Ausgangsverbindungen. Auch diese Spezialfälle sind Gegenstand dieser Erfindung.

Für den Fall, daß bei der Herstellung gemäß einer der Methoden 1 - 4 Verbindungen der allgemeinen Formel I a



anfallen, so ist die Konfiguration an dem asymmetrischen Kohlenstoffatom, das durch \* gekennzeichnet ist, durch die Wahl der Ausgangsverbindungen IV a, XV a und XVIII a definiert.



Für den Fall, daß Verbindungen der Formel I a weitere asymmetrische Kohlenstoffatome aufweisen, ist die Konfiguration an diesen Kohlenstoffatomen durch die Wahl der Ausgangsverbindungen IV, IV a, XV, XV a und XX definiert.

Die in den Methoden 1 - 4 genannten Ausgangsverbindungen III, IV, IV a, HY, HZ, XIV, XV, XV a, XVII, XVIII, XVIII a, XX und XXIV sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Die nachfolgenden Tabellen zeigen beispielhaft bei der Verwendung unterschiedlicher Ausgangsprodukte erhaltene erfindungsgemäße Verbindungen, ohne den Umfang der Erfindung auf die in den Tabellen genannten Verbindungen zu begrenzen. Die Bezifferung der Reste in der Tabelle entspricht der allgemeinen Formel I:

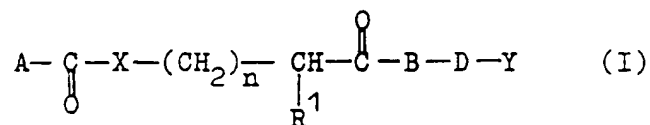
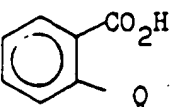
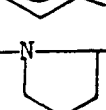
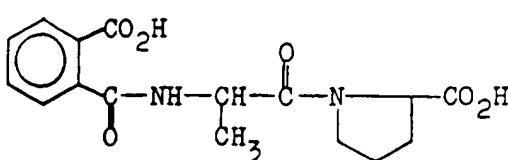
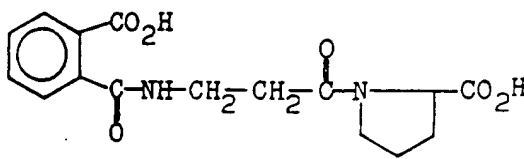
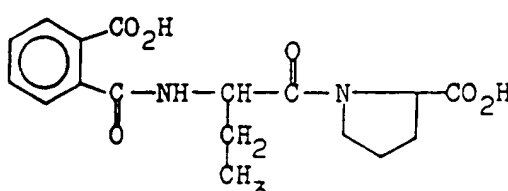
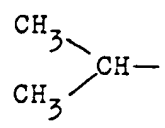
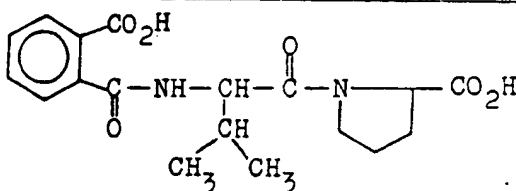
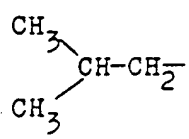
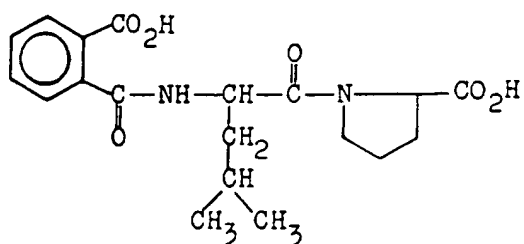
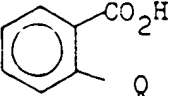
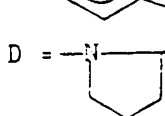


Tabelle 1: A = ; X = NH; B = Bindung;  
D = ; Y = OH;

Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
1	0	CH <sub>3</sub> -	
2	1	H	
3	0	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	
4	0		
5	0		

- 49 -

Tabelle 1: A = ; X = NH; B = Bindung;  
D = ; Y = OH;

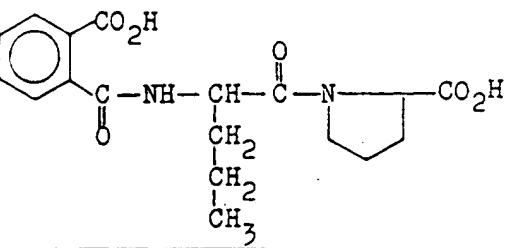
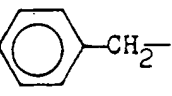
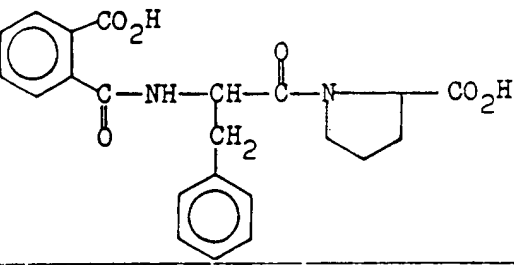
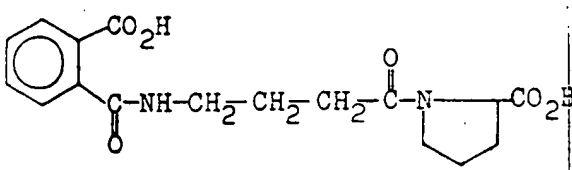
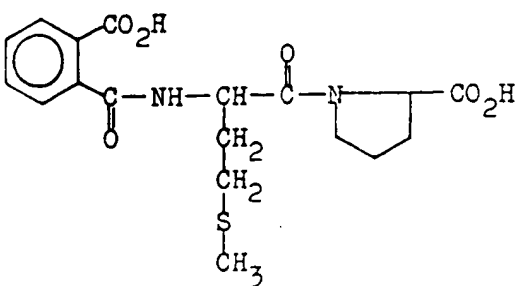
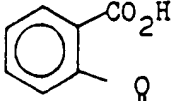
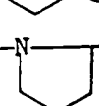
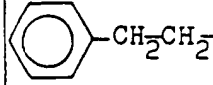
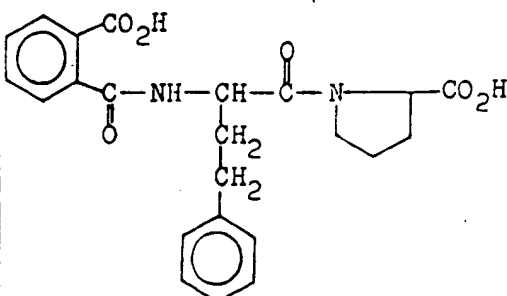
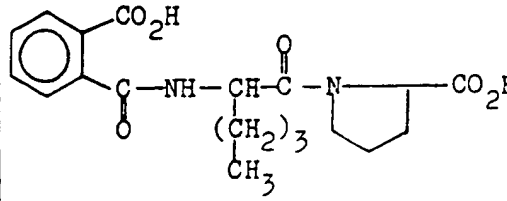
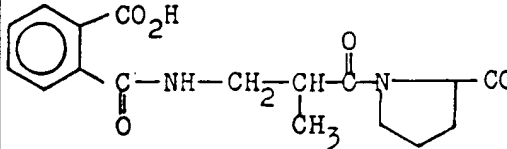
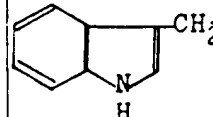
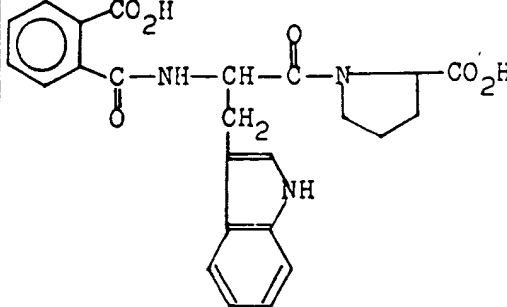
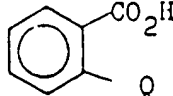
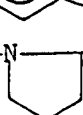
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
6	0	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
7	0		
8	2	H	
9	0	CH <sub>3</sub> -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	

Tabelle 1: A = ; X = NH; B = Bindung;  
D = ; Y = OH;

Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
10	0		
11	0	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
12	1	CH <sub>3</sub> -	
13	0		

- 51 -

Tabelle 1: A = ; X = NH; B = Bindung;  
 D = ; Y = OH;

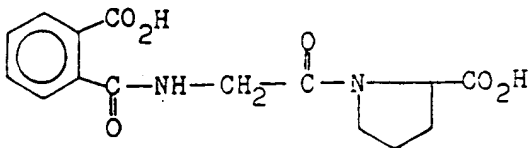
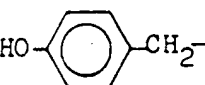
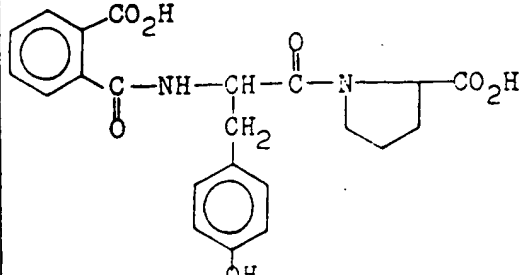
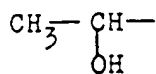
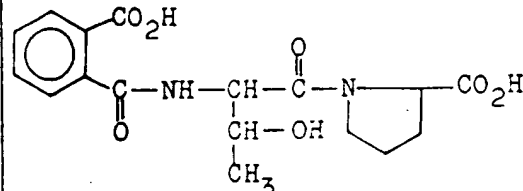
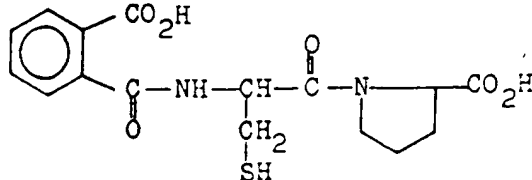
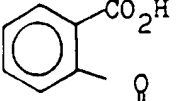
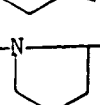
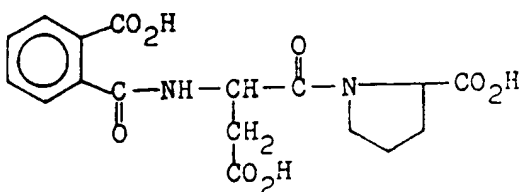
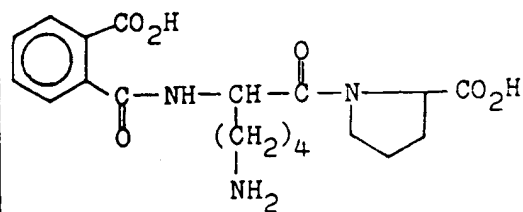
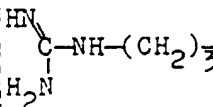
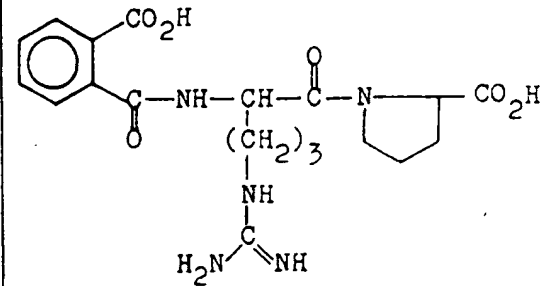

Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
14	0	H	
15	0		
16	0		
17	0	HS-CH <sub>2</sub> -	

Tabelle 1: A = ; X = NH; B = Bindung;  
 D = -C(=O)-; Y = OH;

Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
18	0	HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	
19	0	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
20	0		



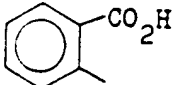
- 53 -

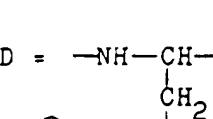
D =  ; Y = OH

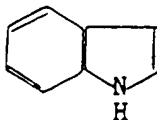
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
1	0	H	
2	1	H	
3	0	CH <sub>3</sub>	

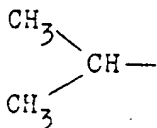
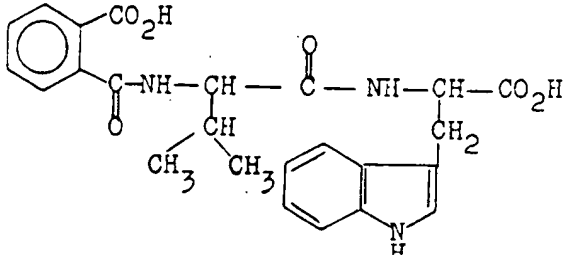
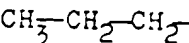
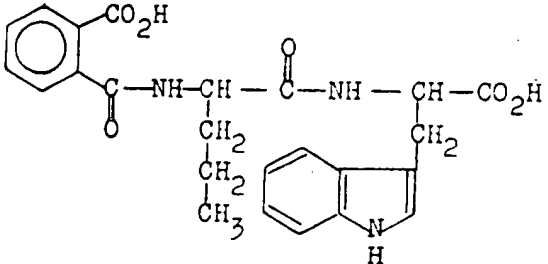
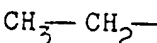
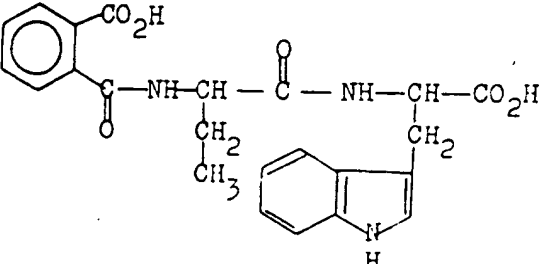
- 54 -

- 54 -

Tabelle 2: A = ; X = NH; B = Bindung;

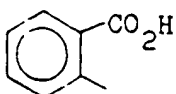
D = ; Y = OH

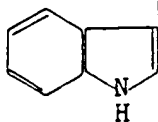
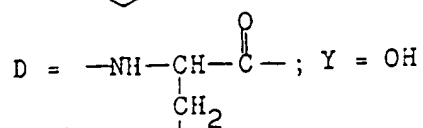


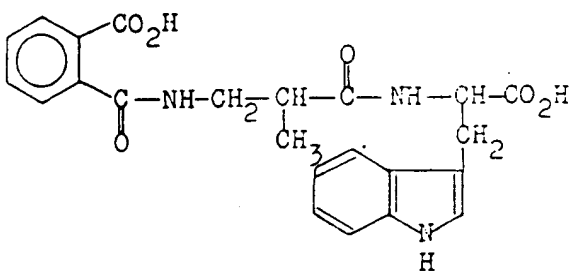

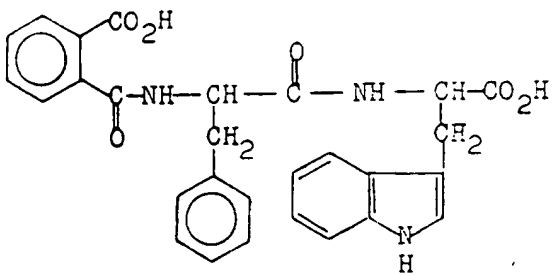
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
4	0		
5	0		
6	0		

- 56 -

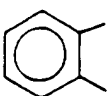
- 55 -

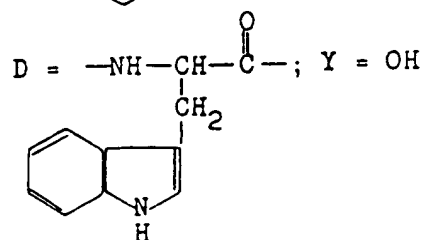
Tabelle 2: A = ; X = NH; B = Bindung;

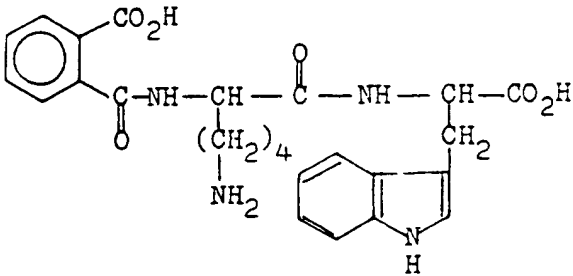
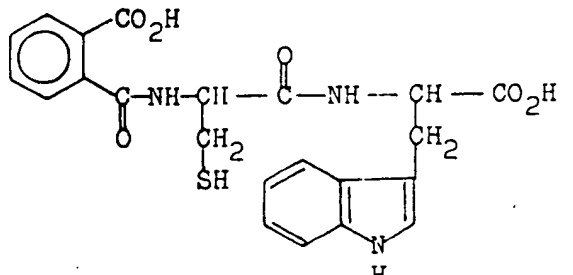


Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
7	1	CH <sub>3</sub> —	
8	0	 —CH <sub>2</sub> —	

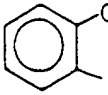
- 56 -

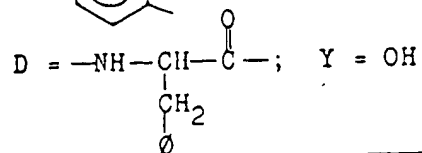
Tabelle 2: A = ; X = NH; B = Bindung;

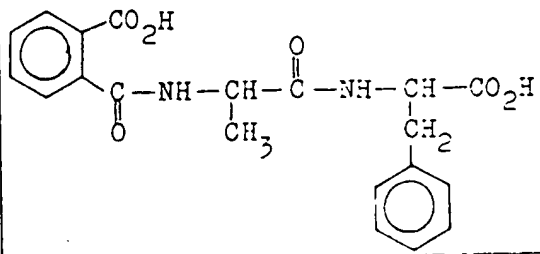
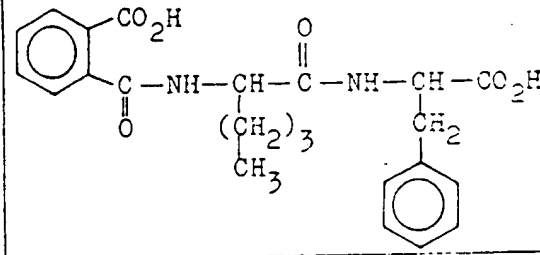
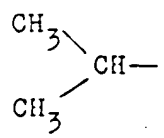
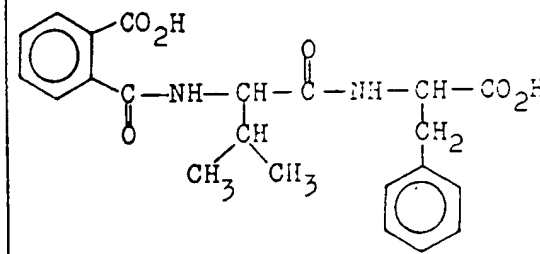
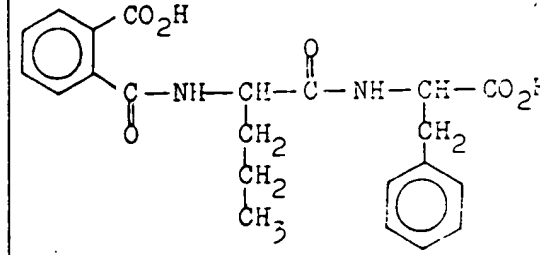


Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
9	0	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
10	0	-HS-CH <sub>2</sub> -	

- 57 -

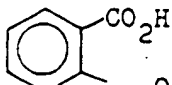
Tabelle 3: A = ; X = NH; B = Bindung;

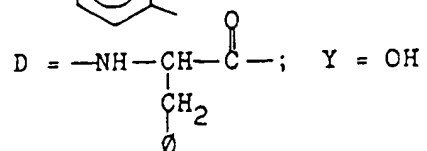


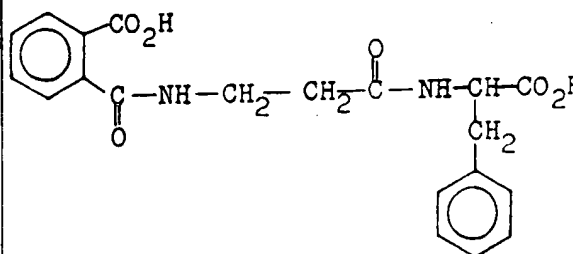
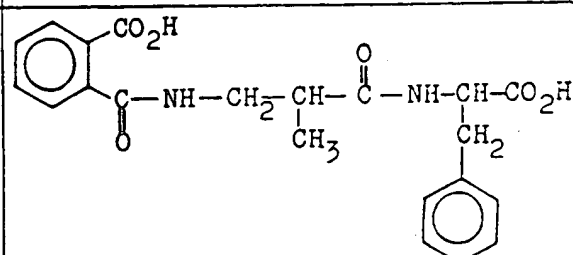
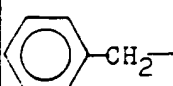
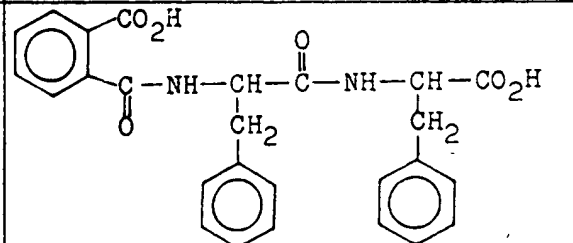
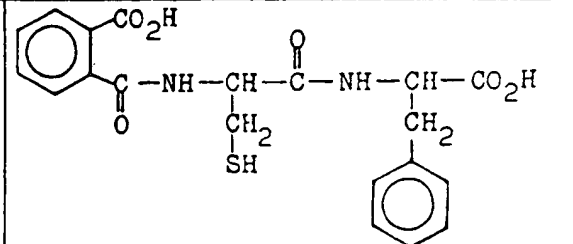
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
1	0	CH <sub>3</sub> -	
2	0	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
3	0		
4	0	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	

- 59 -

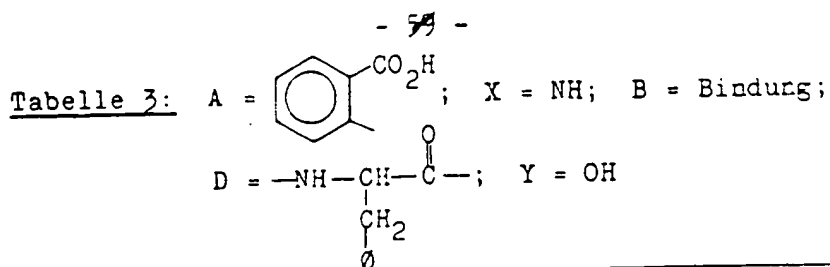
- 58 -

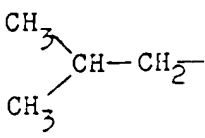
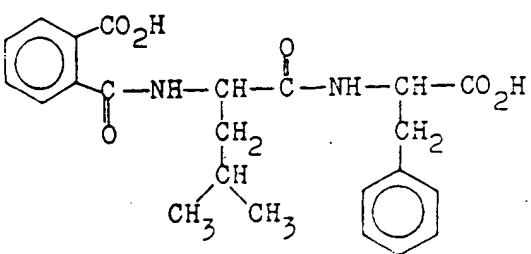
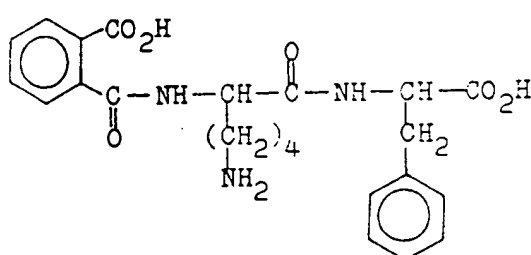
Tabelle 3: A = ; X = NH; B = Bindung;



Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
5	1	H	
6	1	CH <sub>3</sub> -	
7	0		
8	0	HS-CH <sub>2</sub> -	

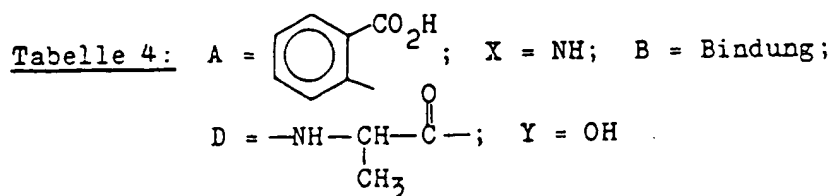
- 59 -

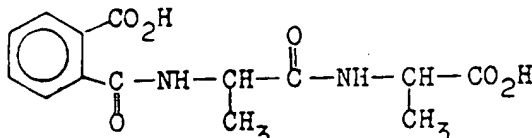
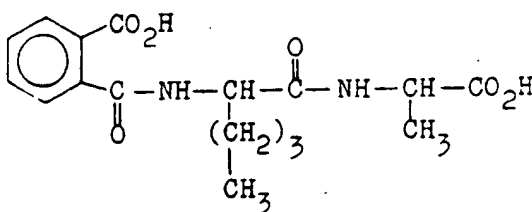
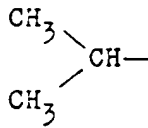
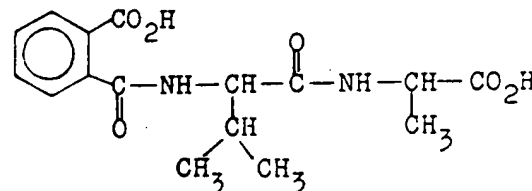
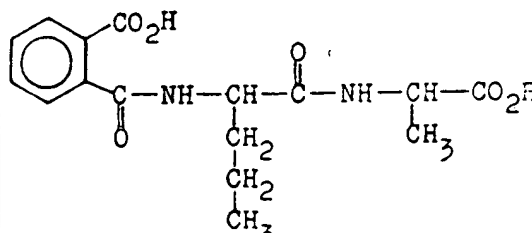
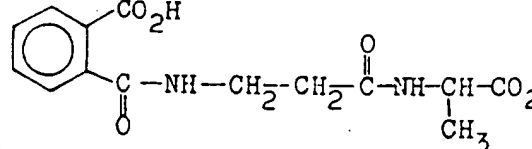


Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
9	0		
10	0	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	

- 61 -

- 60 -

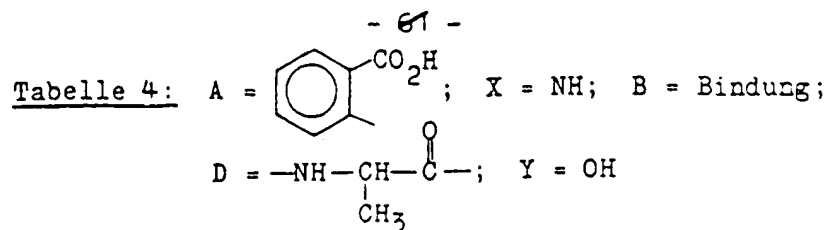


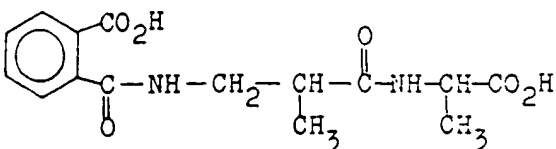
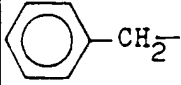
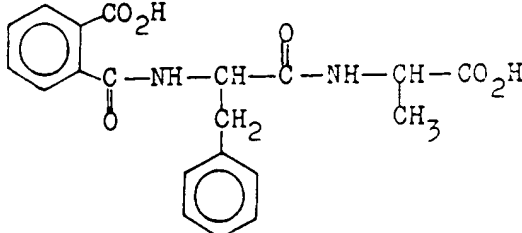
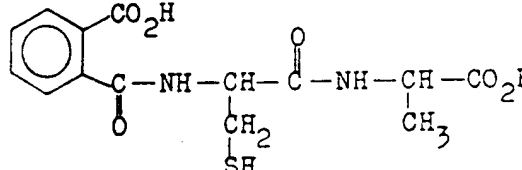
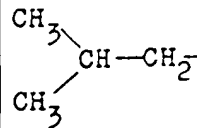
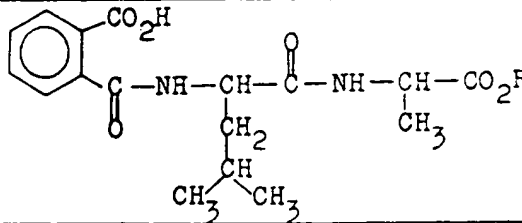
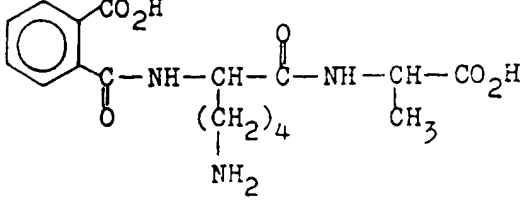
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
1	0	CH <sub>3</sub> —	
2	0	CH <sub>3</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —	
3	0		
4	0	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	
5	1	H—	

- 61 -



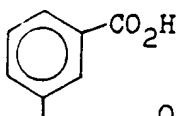
- 62 -

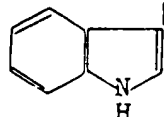


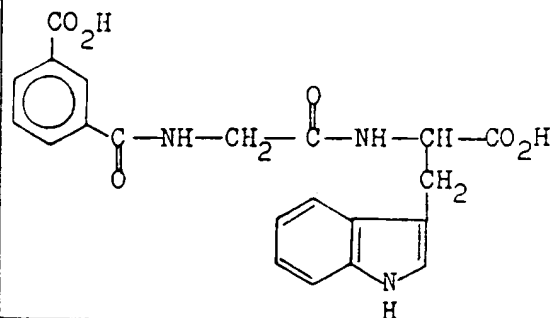
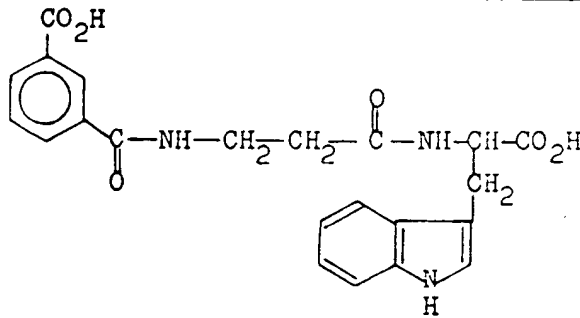
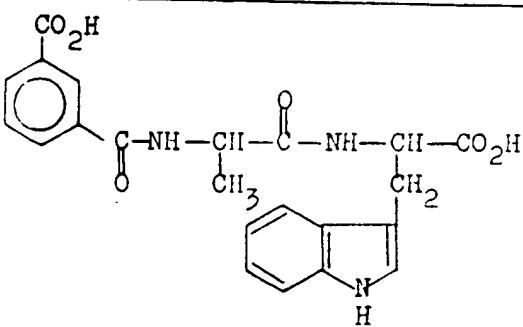
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
6	1	CH <sub>3</sub> -	
7	0		
8	0	HS-CH <sub>2</sub> -	
9	0		
10	0	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	

- 62 -

- 63 -

Tabelle 5: A =  ; X = NH; B = Bindung;

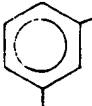
D =  ; Y = OH

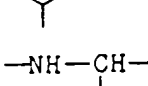
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
1	0	H	
2	1	H	
3	0	CH <sub>3</sub>	

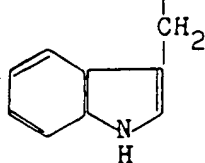
- 63 -

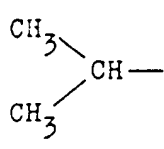
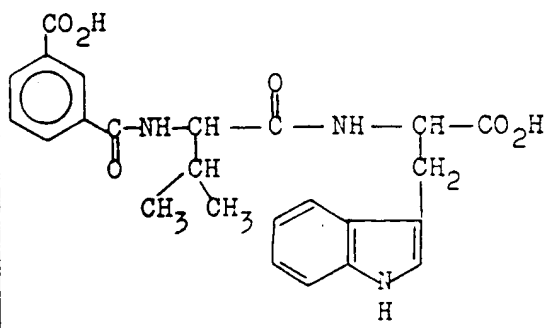
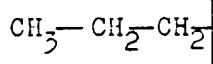
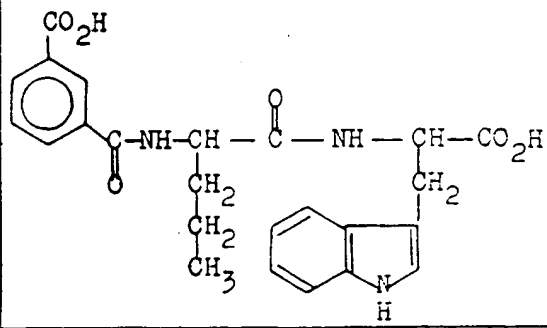
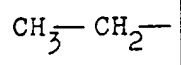
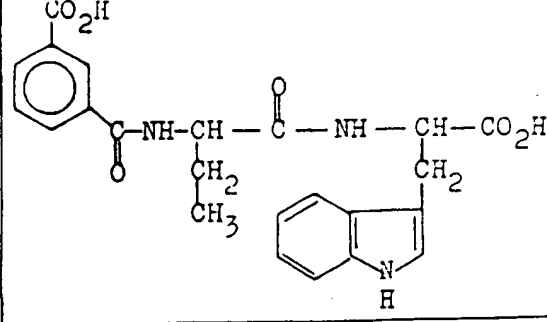
- 64 -

- 63 -

Tabelle 5: A = ; X = NH; B = Bindung;

D = ; Y = OH

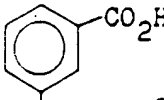


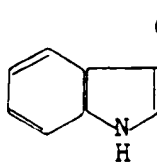
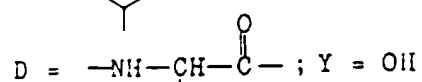
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
4	0		
5	0		
6	0		


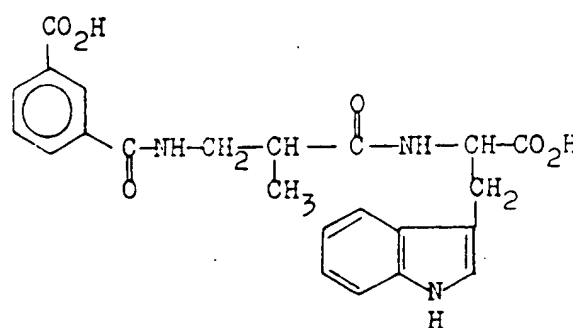
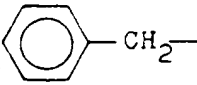
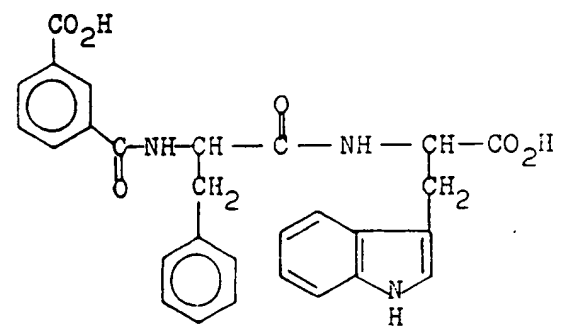
- 64 -

- 65 -

- 64 -

Tabelle 5: A = ; X = NH; B = Bindung;

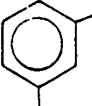


Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
7	1		
8	0		

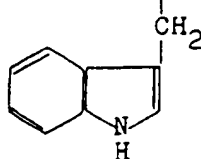
- 65 -

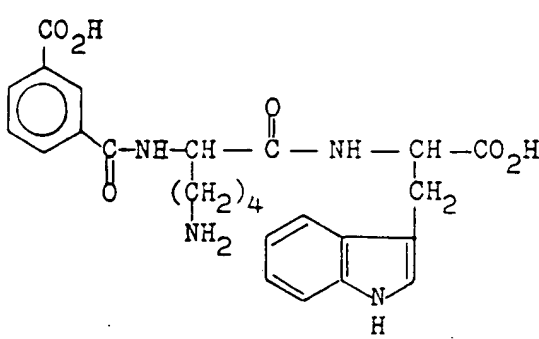
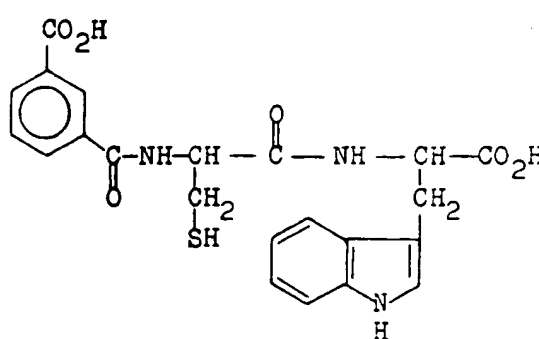
- 66 -

- 65 -

Tabelle 5: A =  ; X = NH; B = Bindung;

D =  $\text{—NH—CH—C—}$  ; Y = OH

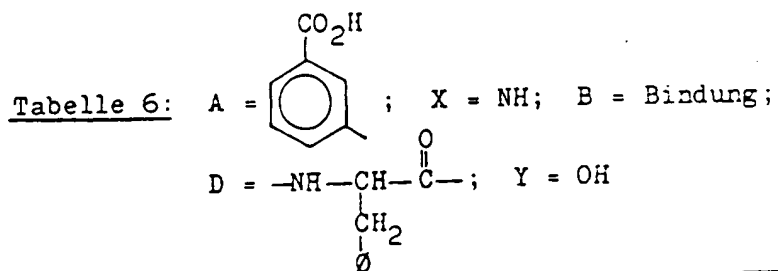


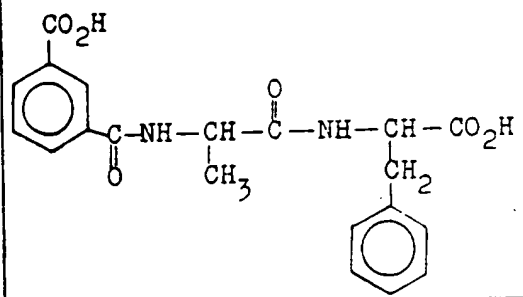
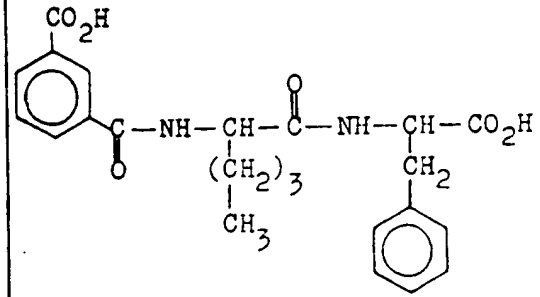
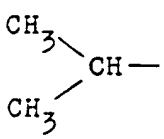
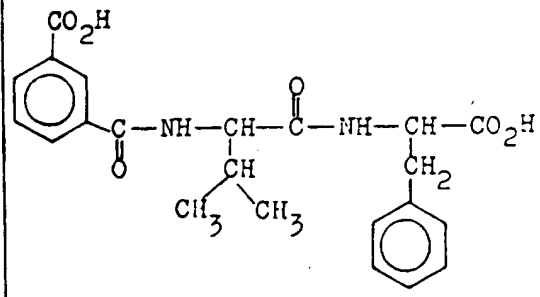
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
9	0	H <sub>2</sub> N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	
10	0	HS—CH <sub>2</sub> —	

- 66 -

- 67 -

- 66 -

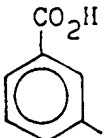


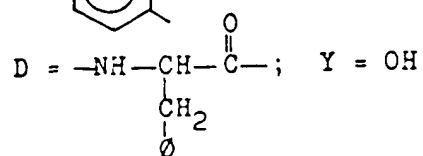
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
1	0	CH <sub>3</sub> -	
2	0	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
3	0		

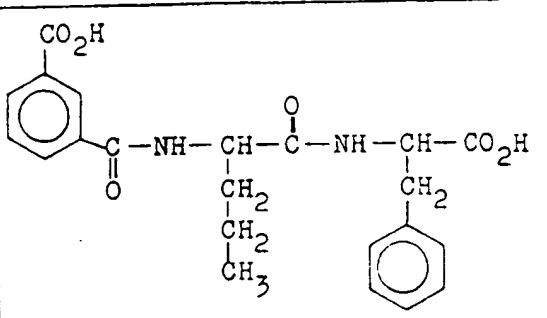
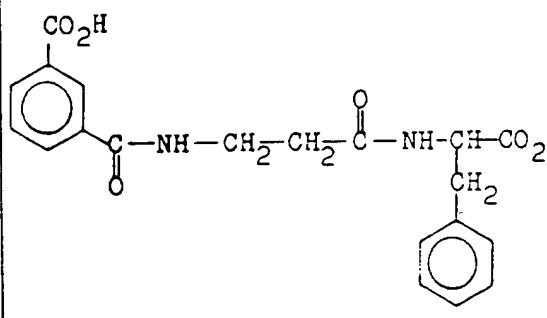
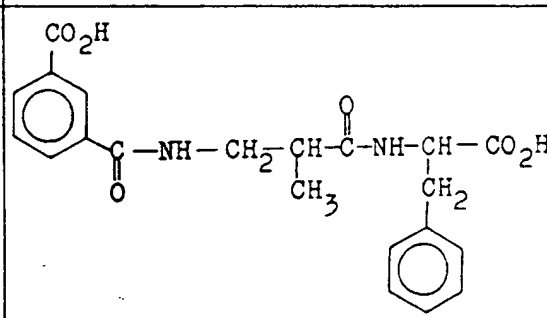
- 67 -

- 68 -

- 67 -

Tabelle 6: A =  ; X = NH; B = Bindung;

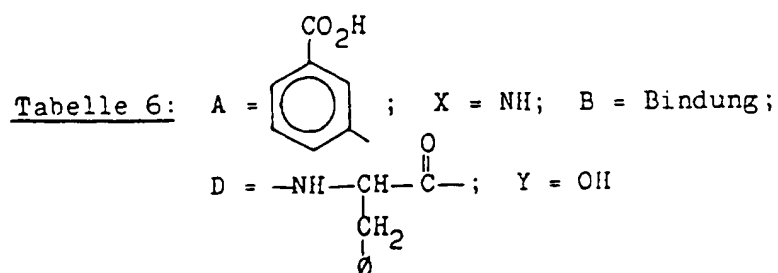


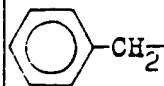
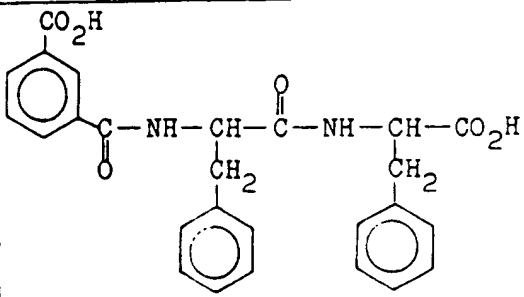
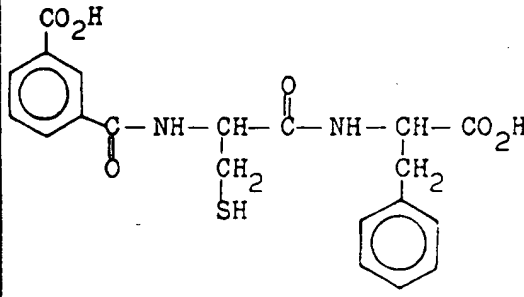
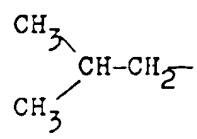
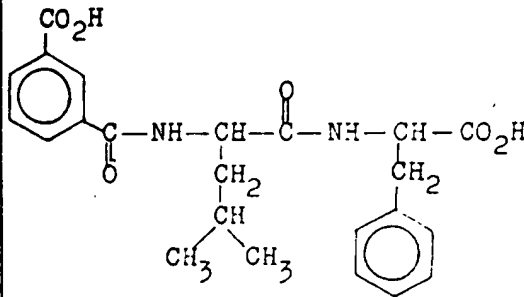
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
4	0	$\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	
5	1	H	
6	1	$\text{CH}_3\text{---}$	

- 68 -

- 69 -

- 68 -



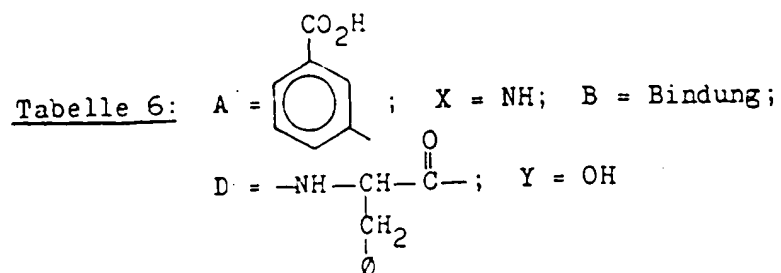
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
7	0		
8	0	HS-CH <sub>2</sub> -	
9	0		

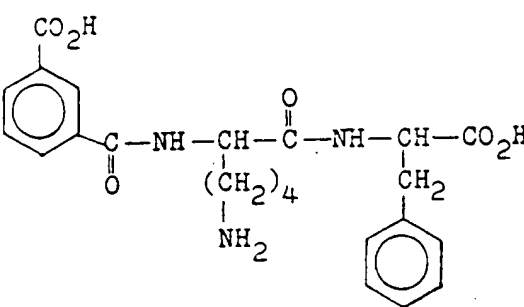
- 69 -



. 70 .

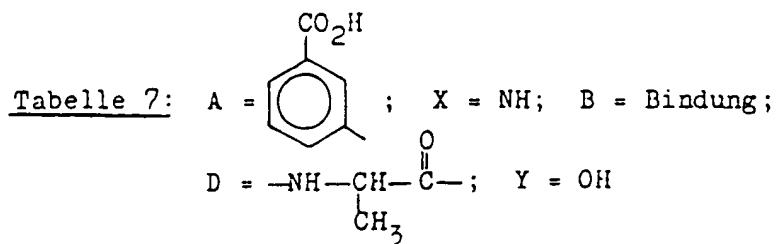
- 69 -

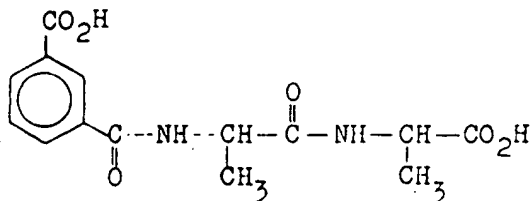
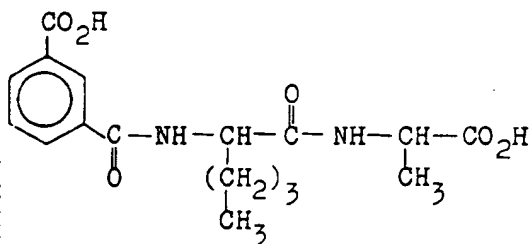
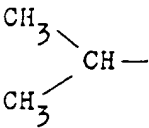
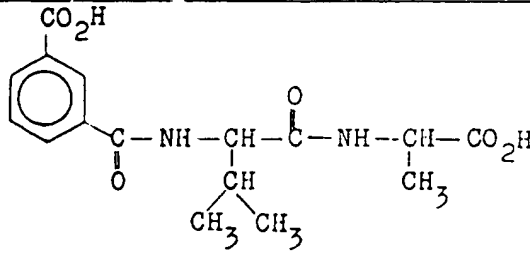
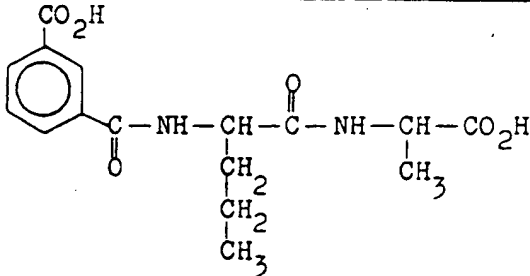


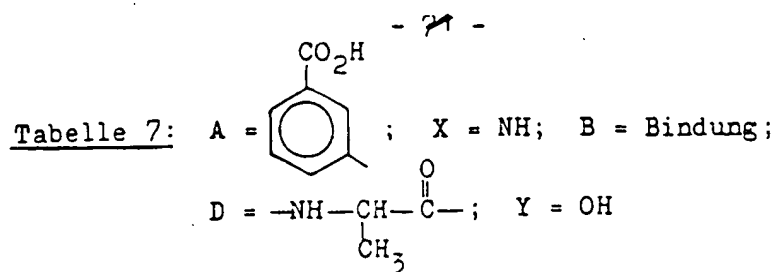
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
10	0	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	

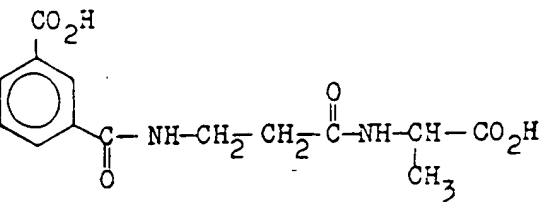
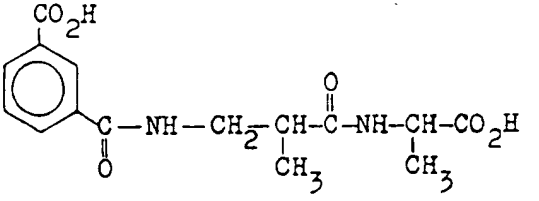
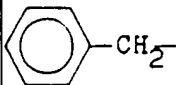
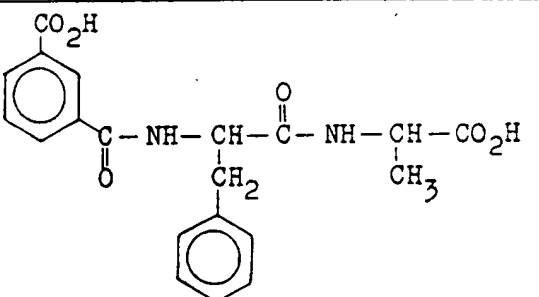
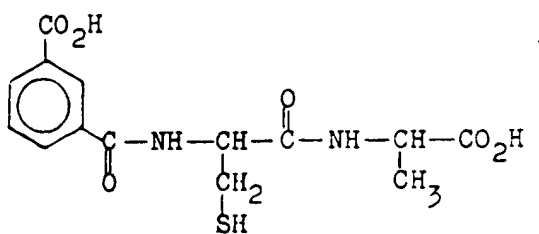
- 70 -

- 70 -



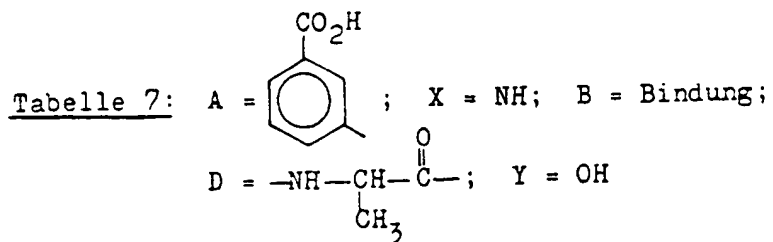
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
1	0	CH <sub>3</sub>	
2	0	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
3	0		
4	0	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	

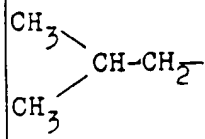
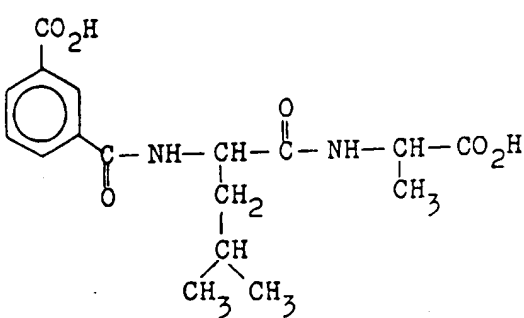
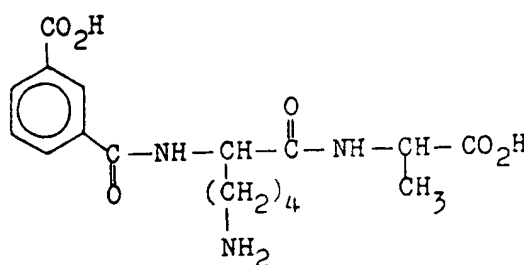


Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
5	1	H	
6	1	CH <sub>3</sub>	
7	0		
8	0	HS-CH <sub>2</sub> -	

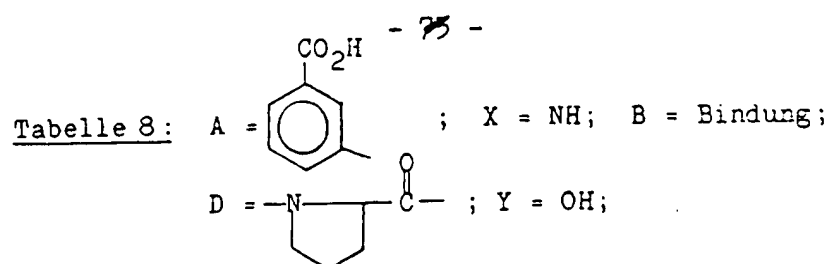
. 73 .

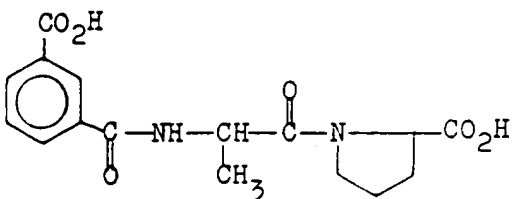
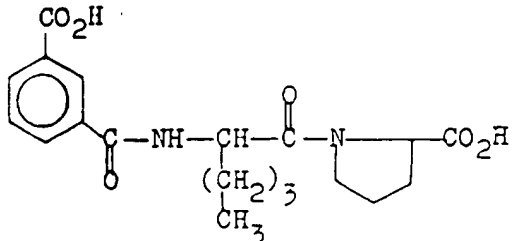
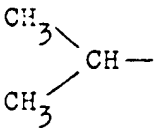
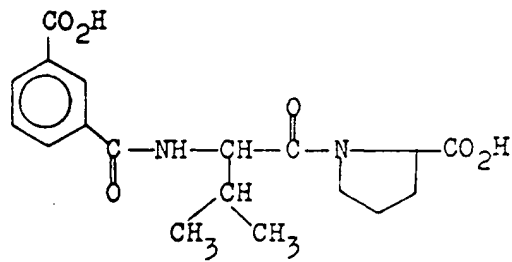
- 72 -

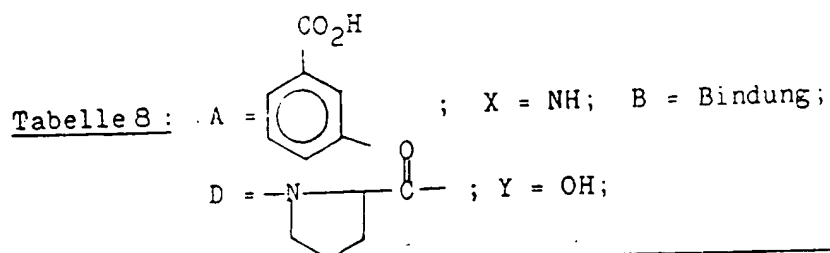


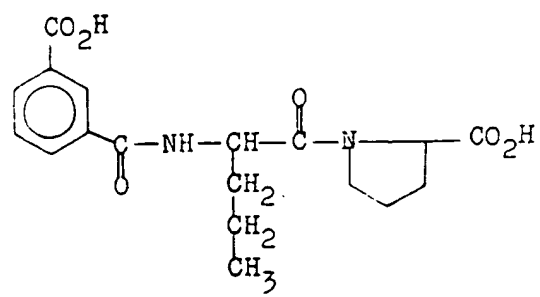
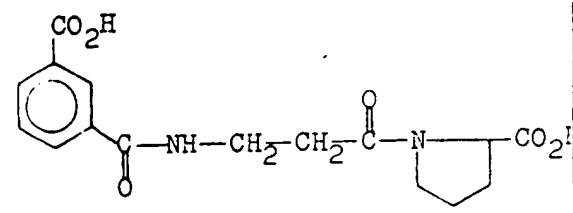
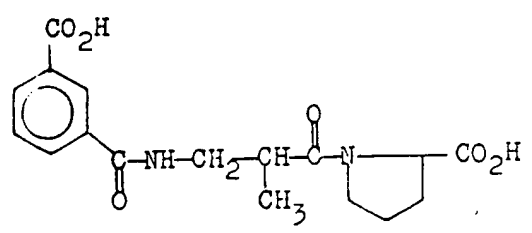
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
9	0		
10	0	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	

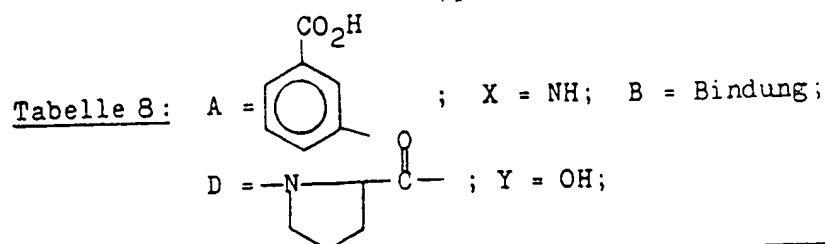
- 73 -



Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
1	0	CH <sub>3</sub> -	
2	0	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
3	0		



Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
4	0	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
5	1	H	
6	1	CH <sub>3</sub> -	



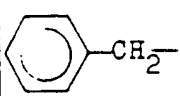
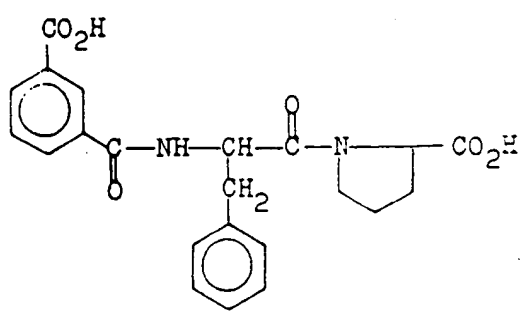
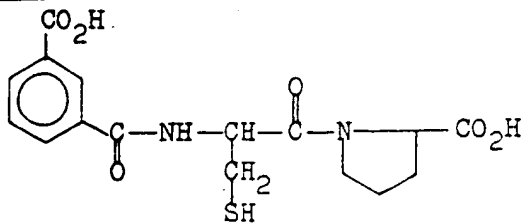
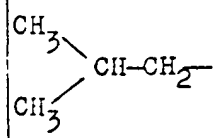
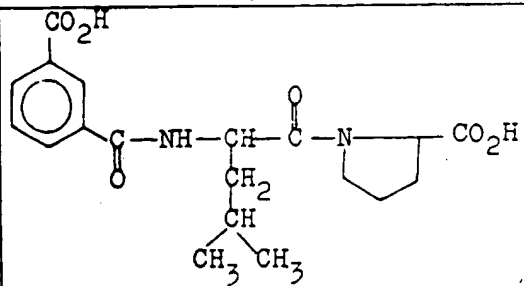
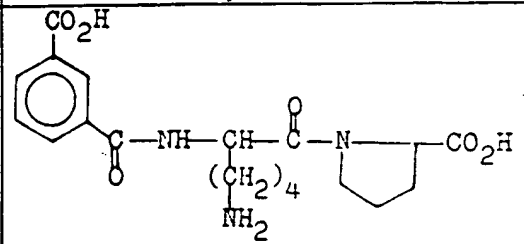
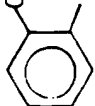


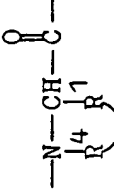
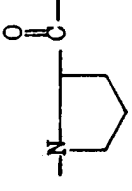
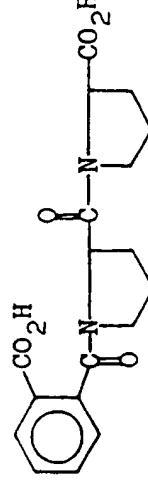
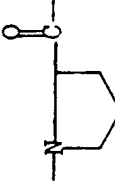
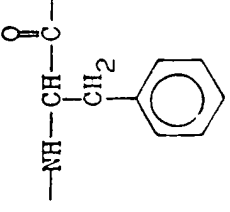
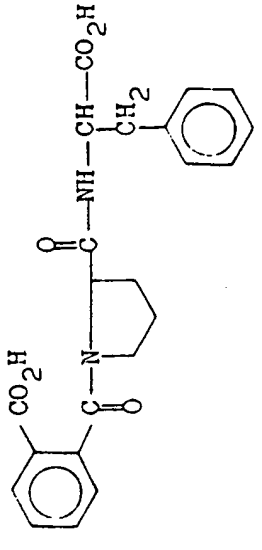
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
7	0		
8	0	HS-CH <sub>2</sub> -	
9	0		
10	0	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	

Tabelle 9: A =  ; X =  ; n = 0; B = Bindung; Y = OH;  = Rest e. zyklischen Aminosäure

Nr.		D	Produkt
1			
2			

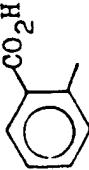


. 77 .

- 78 -

3332633

- 77 -



Tabelle 9: A = ; X = ; n = O; B = Bindung; Y = OH;  = Rest e. zyklischen Aminosäure

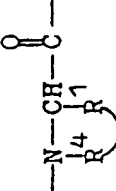
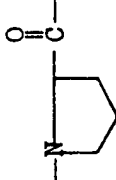
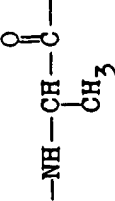
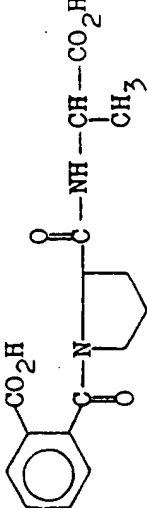
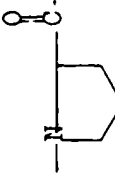
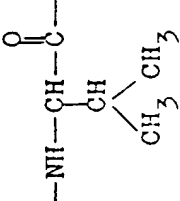
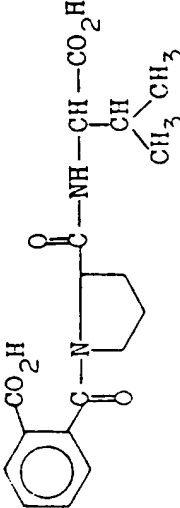
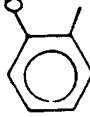


Nr.		D	Produkt
3			
4			

Tabelle 9: A = ; X = ; n = 0; B = Bindung; Y = OH;  = Rest e. zyklischen Aminosäure

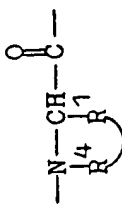
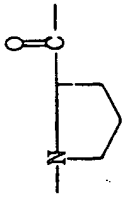
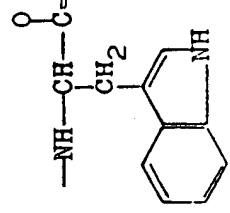
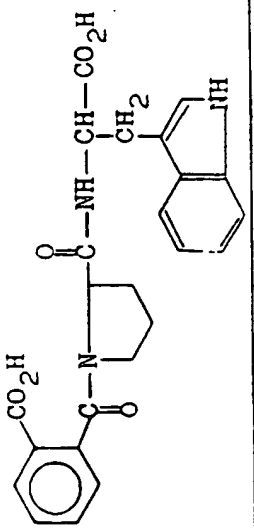
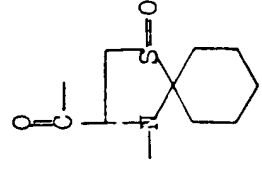
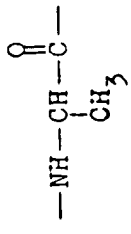
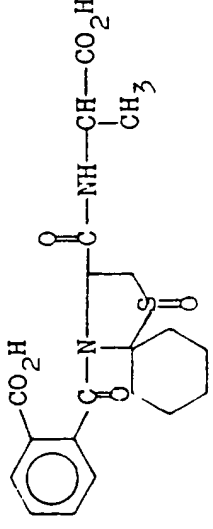
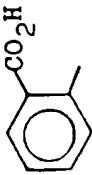


Nr.		D	Produkt
5			
6			

Tabelle 9: A = ; X = ; n = O; B = Bindung; Y = OH;  = Rest e. zyklischen Aminosäure

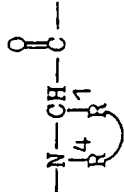

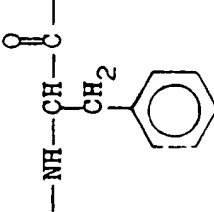
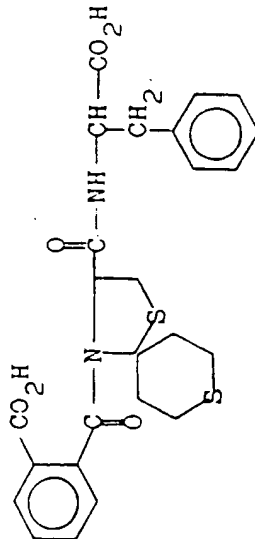
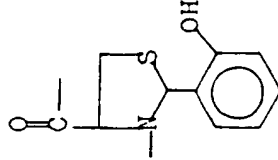
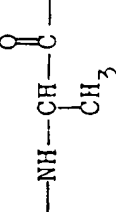
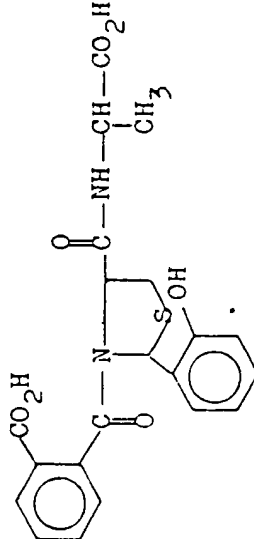
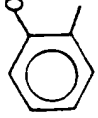


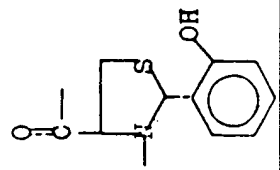
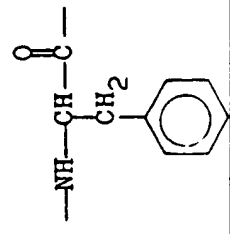
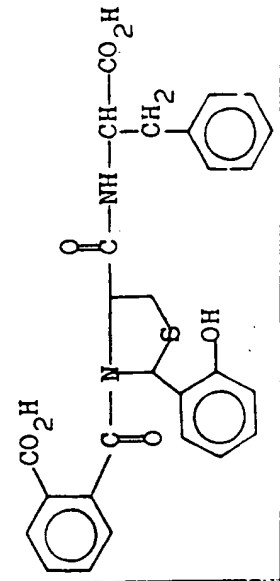
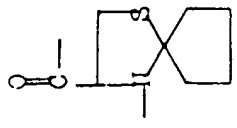
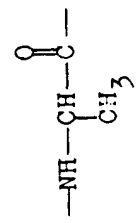
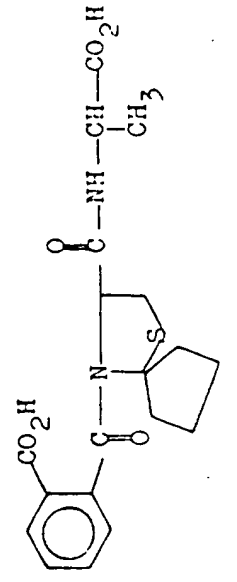
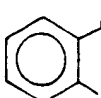
Nr.		D	Produkt
7			
8			

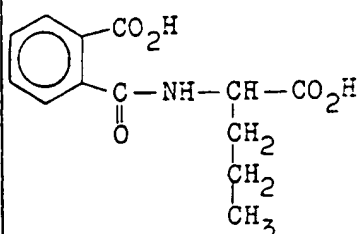
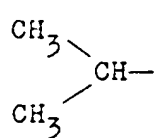
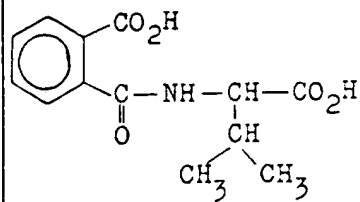
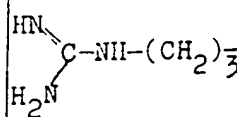
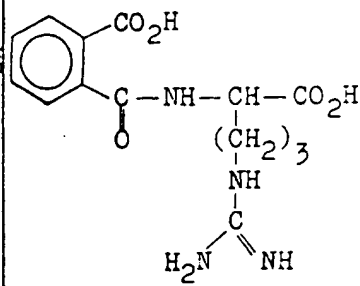
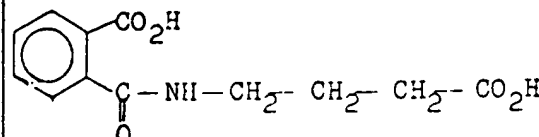
Tabelle 9: A =  ; X =  ; n = 0; B = Bindung; Y = OH;  -CH-C(=O)- = Rest e. zyklischen Aminosäure

Nr.		D	Produkt
9			
10			

- 81 -

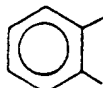
Tabelle 10: A =  ; X = NH;

B, D = Bindung; Y = OH

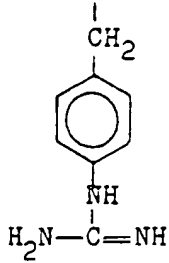
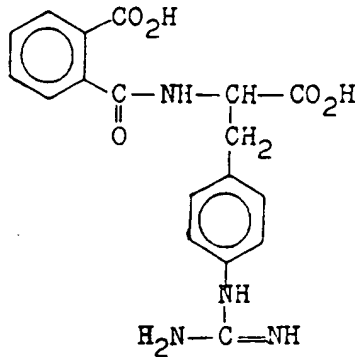
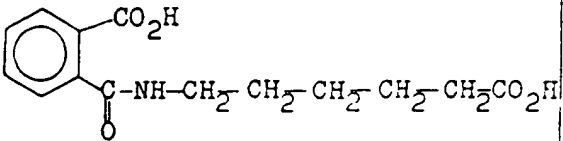
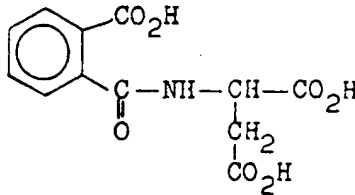
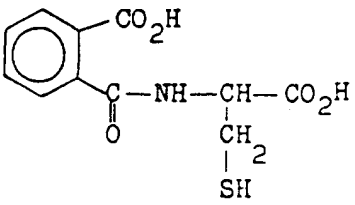
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
1	0	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
2	0		
3	0		
4	2	H	

- 82 -


- 82 -

Tabelle 10: A =  ; X = NH;

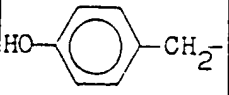
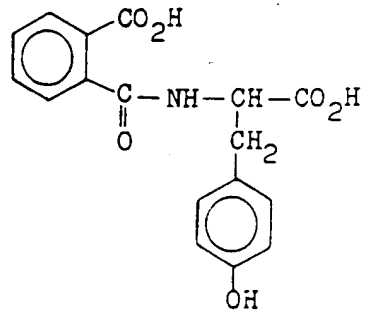
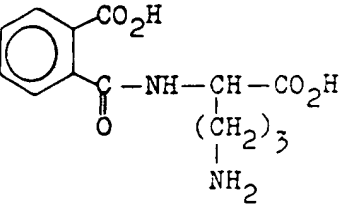
B, D = Bindung; Y = OH

Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
5	0		
6	4	H	
7	0	HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -	
8	0	HS-CH <sub>2</sub> -	

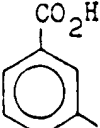
- 83 -

Tabelle 10: A =  ; X = NH;

B, D = Bindung; Y = OH

Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
9	0		
10	0	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	

- 84 -

Tabelle 11: A =  ; X = NH;

B, D = Bindung; Y = OH

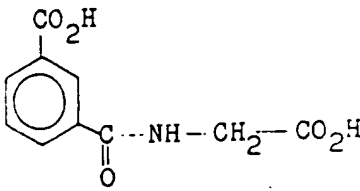
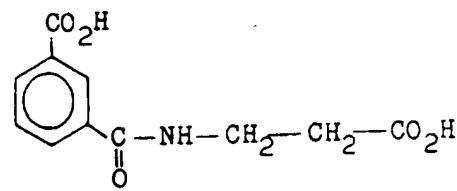
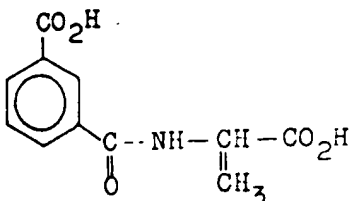
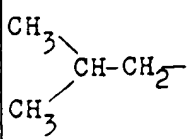
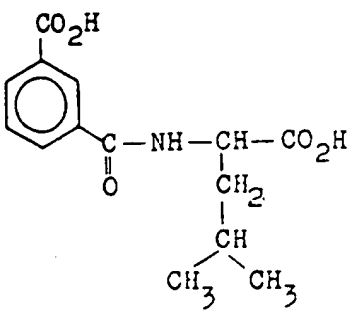
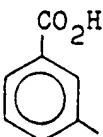
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
1	0	H	
2	1	H	
3	0	CH <sub>3</sub> -	
4	0		



Tabelle 11: A =  ; X = NH;

B, D = Bindung; Y = OH

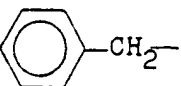
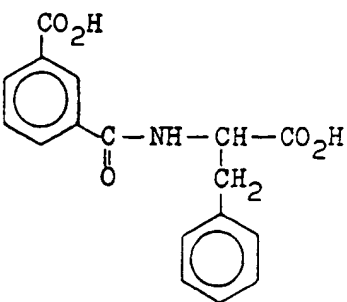
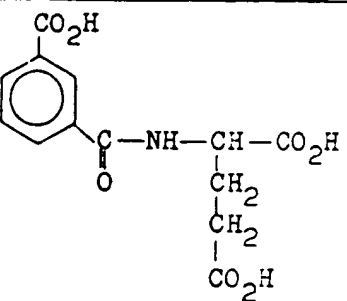
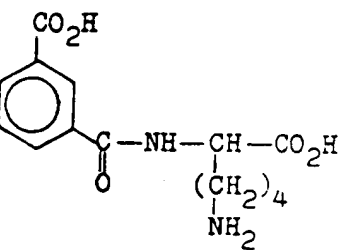
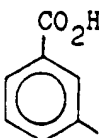
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
5	0		
6	0	HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
7	0	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	

Tabelle 11: A =  ; X = NH;

B, D = Bindung; Y = OH

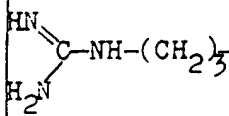
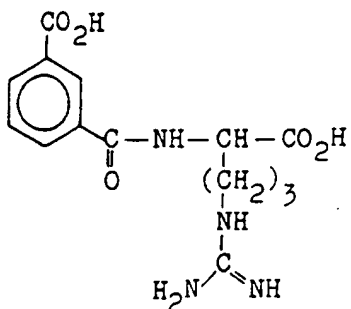
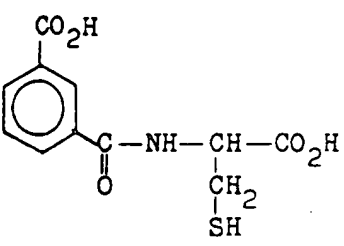
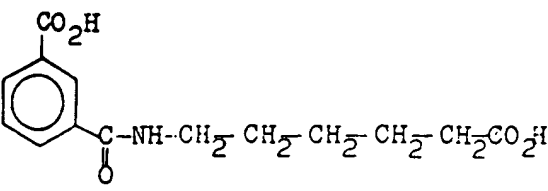
Nr.	n	R <sup>1</sup>	Produkt
8	0		
9	0	HS-CH <sub>2</sub> -	
10	4	H	

Tabelle 12: X = NH; B = Bindung; Y = OH

Nr	A	n	R <sup>1</sup>	D	Produkt
1		0			
2		0			
3		0			

Tabelle 12: X = NH; B = Bindung; Y = OH

Nr	A	n	R	D	Produkt
4		0		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{C}- \\   \quad   \quad   \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \quad \text{S}-\text{CH}_3 \end{array}$	
5		0		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}- \\   \quad   \\ \text{CH}_2 \quad \text{S}-\text{CH}_3 \end{array}$	

Tabelle 12: X = NH; B = Bindung; Y = OH

Nr	A	n	R	D	Produkt
6		0		$\text{--NH--CH}_2\text{--C(=O)--}$	
7		0		$\text{--NH--CH--C(=O)--}$ $\quad \quad  $ $\quad \quad (\text{CH}_2)_2$ $\quad \quad  $ $\quad \quad \text{S--CH}_3$	

Tabelle 12: X = NH; B = Bindung; Y = OH

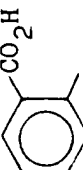
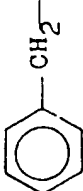
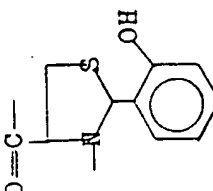
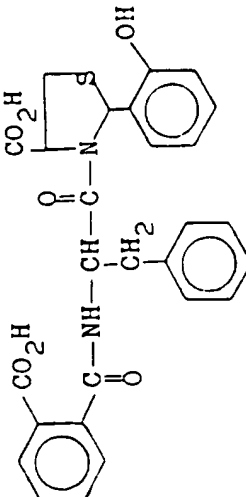
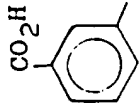

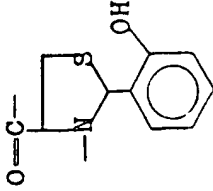
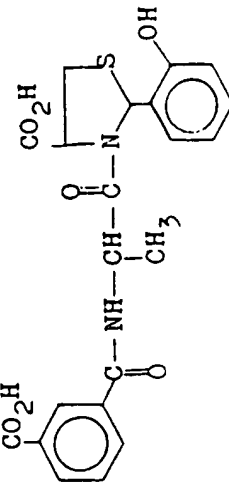
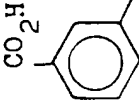

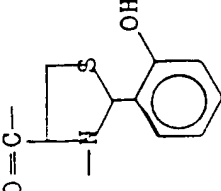
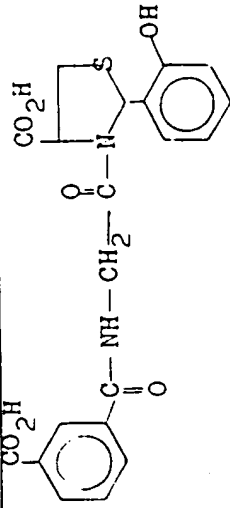
Nr.	A	n	R <sup>1</sup>	D	Produkt
8		0			
9		0			
10		0			

Tabelle 12: X = NH; B = Bindung; Y = OH

Nr	A	n	R	D	Produkt
11		0	$\text{CH}_3$		
12		0			
13		0	$\text{CH}_3$		

Tabelle 12: X = NH; B = Bindung; Y = OH

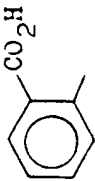
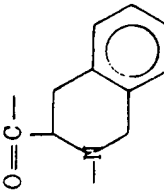
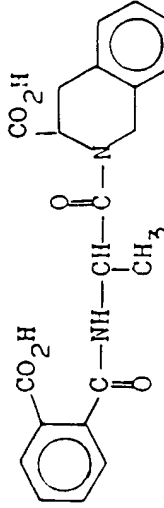
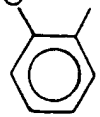
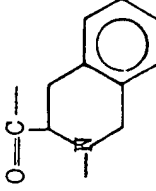
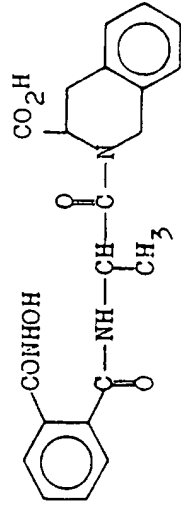
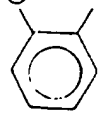
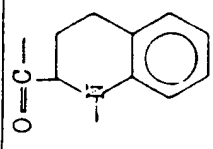
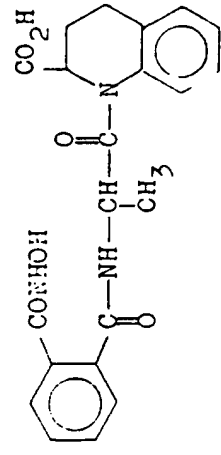
Nr	A	n	R	D	Produkt
14		0			
15		0			
16		0			



Tabelle 12: X = NH; B = Bindung; Y = OH

Nr.	A	n	R <sup>1</sup>	D	Produkt
17		0			
18		0			

Tabelle 12: X = NH; B = Bindung; Y = OH

	A	n	R	D	Produkt
19		0	CH <sub>3</sub> —		
20		0	CH <sub>3</sub> —		
21		0	CH <sub>3</sub> —		

- 8 -

Tabelle 12: X = NH; B = Bindung; Y = OH

Nr	A	n	R	D	Produkt
22		0			
23		0			
24		0			

- 8 -

Tabelle 12: X = NH; B = Bindung; Y = OH

Nr.	A	n	R <sup>1</sup>	D	Produkt
25		0	CH <sub>3</sub>		
26		0			
27		0	CH <sub>3</sub>		

Tabelle 12: X = NH; B = Bindung; Y = OH

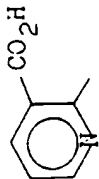
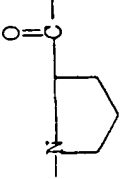
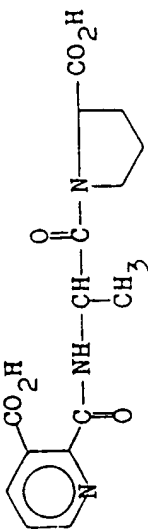
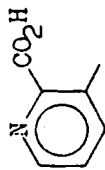
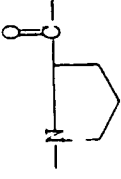
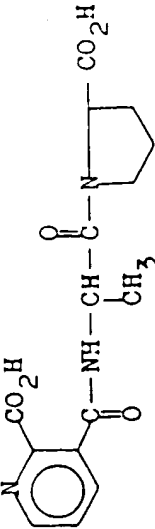
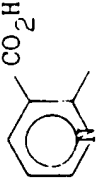
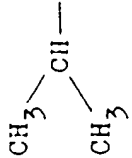
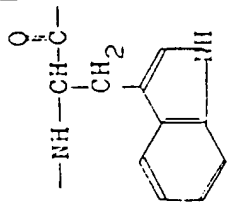
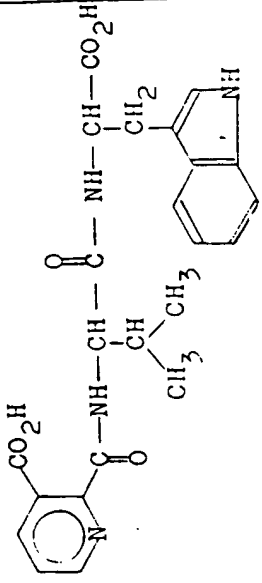
Nr	A	n	R <sup>1</sup>	D	Produkt
28		0	CH <sub>3</sub> —		
29		0	CH <sub>3</sub> —		
30		0			

Tabelle 12: X = NH; B = Bindung; Y = OH

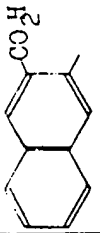
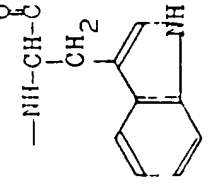
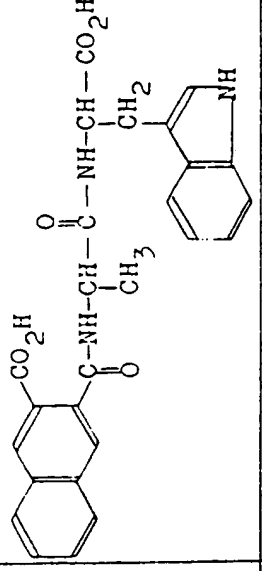
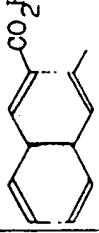
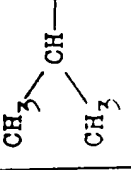
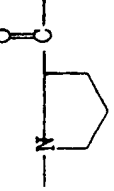
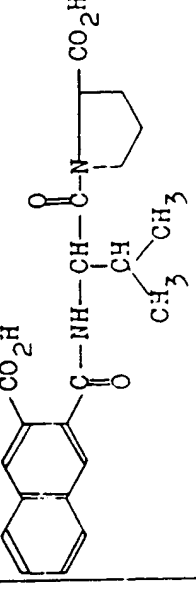
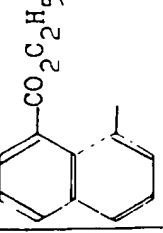
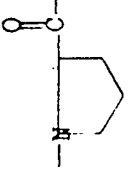
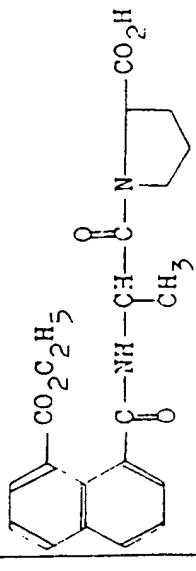
Nr.	A	n	R	D	Produkt
31		0	$\text{CH}_3$		
32		0			
33		0	$\text{CH}_3$		

Tabelle 12: X = NH; B = Bindung; Y = OH

Nr	A	n	R <sup>1</sup>	D	Produkt
34		0			
35		1	H		
36					

Tabelle 12: X = NH; B = Bindung; Y = OH

Nr.	A	n	R	D	Produkt
37		0	CH <sub>3</sub> —		
38		0			



Tabelle 12: X = NH; B = Bindung; Y = OH

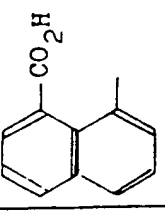
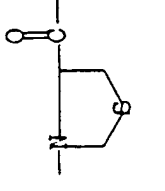
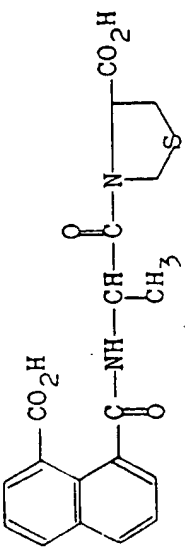
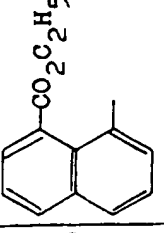
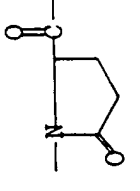
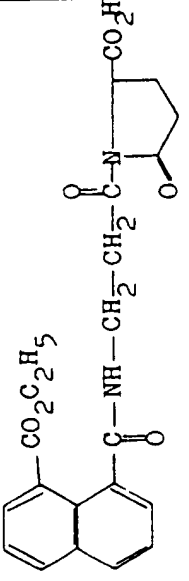
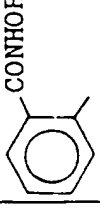
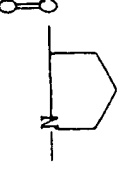
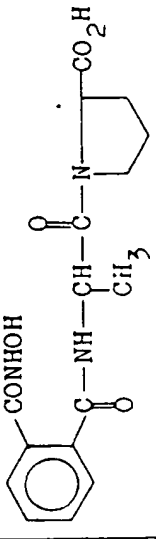
Nr	A	n	R	D	Produkt
39		0	$\text{CH}_3$		
40		1	H		
41		0	$\text{CH}_3$		

Tabelle 12: X = NH; B = Bindung; Y = OH

Nr	A	n	R <sup>1</sup>	D	Produkt
42		0			
43		0			
44		0			

Tabelle 12: X = NH; B = Bindung; Y = OH

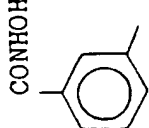

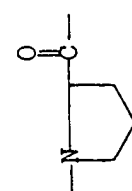
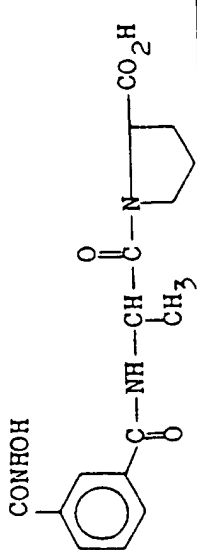
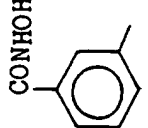
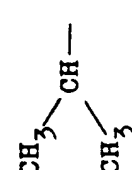
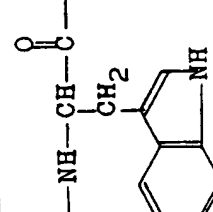
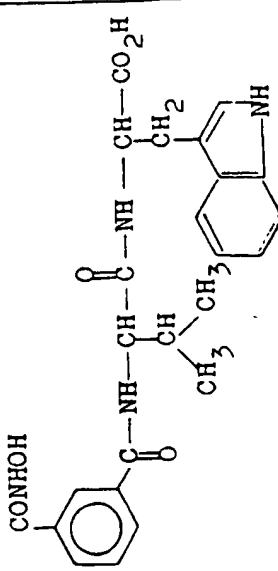
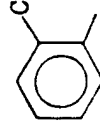

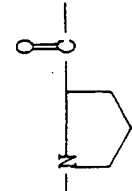
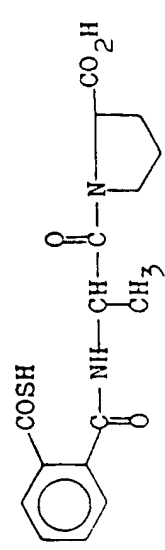
Nr	A	n	R <sup>1</sup>	D	Produkt
45		0			
46		0			
47		0			

Tabelle 12: X = NH; B = Bindung; Y = OH

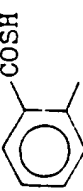
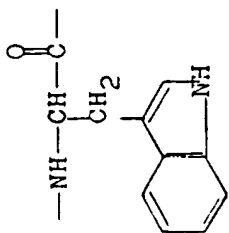
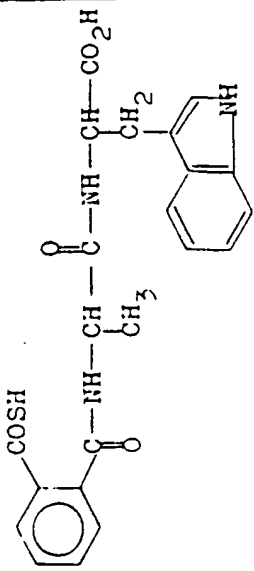
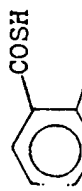
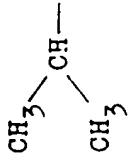
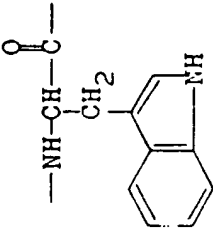
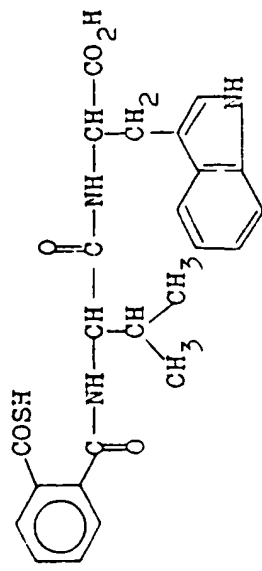
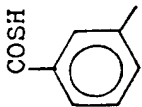

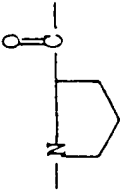
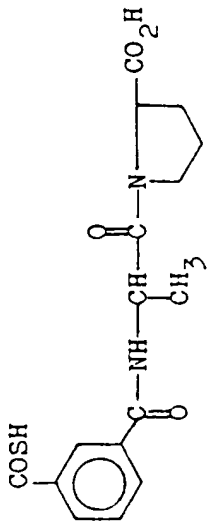
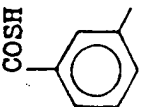
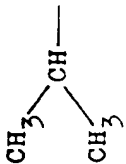
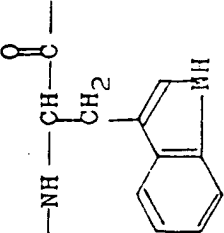
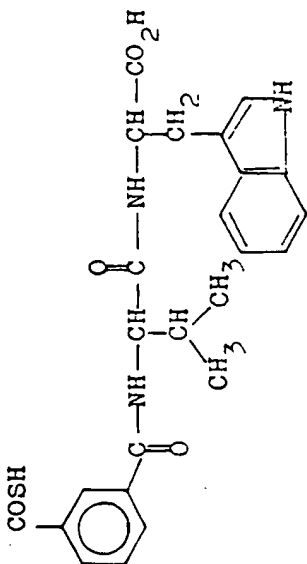
Nr.	A	n	R <sup>1</sup>	D	Produkt
48		0	CH <sub>3</sub> —		
49		0			

Tabelle 12: X = NH; B = Bindung; Y = OH

Nr	A	n	R <sup>1</sup>	D	Produkt
50		0			
51		0			

3332633

. 107 .

- 106 -

Tabelle 13: n = O; B = Bindung; Y = OH

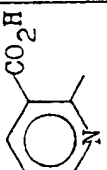

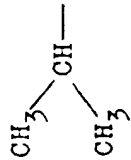
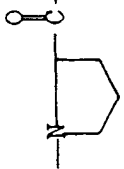
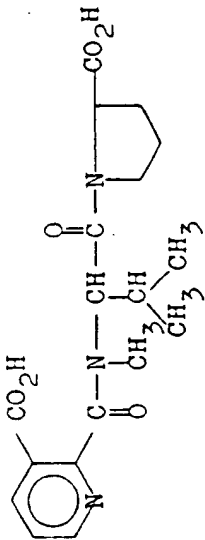
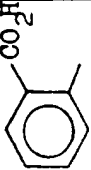

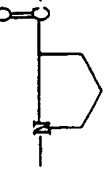
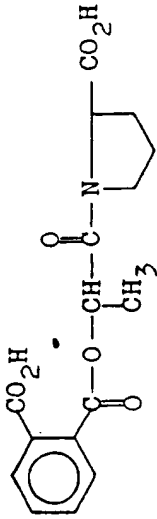
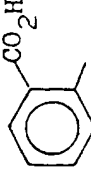

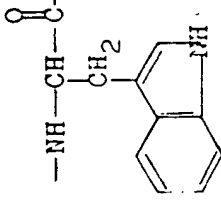
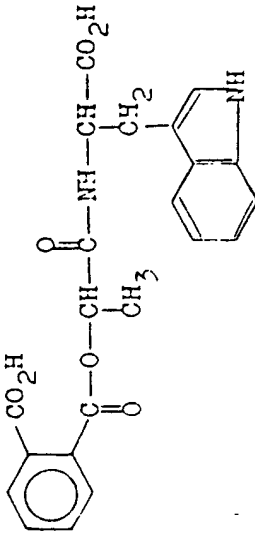
nr	A	X	R'	D	Produkt
1					
2					

- 107 -

Tabelle 13: n = 0; B = Bindung; Y = OH

Nr	A	X	R <sup>1</sup>	D	Produkt
3					
4					

Tabelle 13: n = O; B = Bindung; Y = OH

Ein	A	X	R <sup>1</sup>	D	Produkt
5					
6		0			
7		0			



3332633

- 110 -

- 109 -

Tabelle 13: n = 0; B = Bindung; Y = OH

Nr	A	X	R <sup>1</sup>	D	Produkt
8		0			
9		0			

- 110 -

3332633

- 111 -

Tabelle 13: n = O; B = Bindung; Y = OH

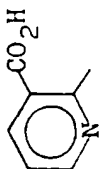
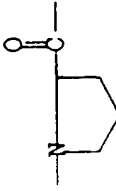
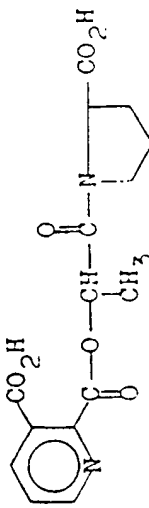
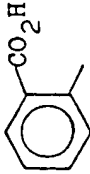
Nr.	A	X	R <sup>1</sup>	D	Produkt
10		O	CH <sub>3</sub> —		

Tabelle 14: A = ; n = 0; X = NH; Y = OH

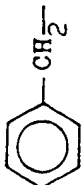
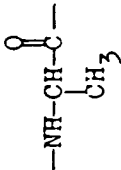
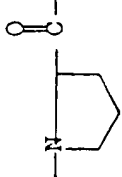
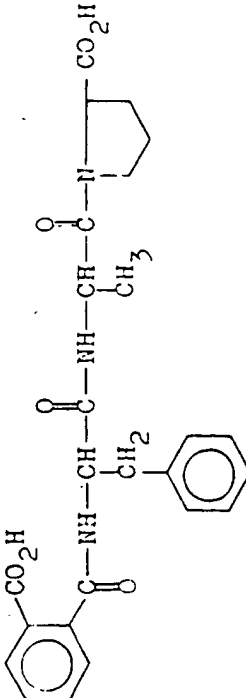
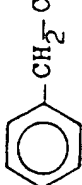
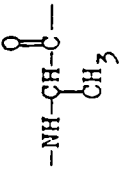
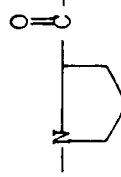
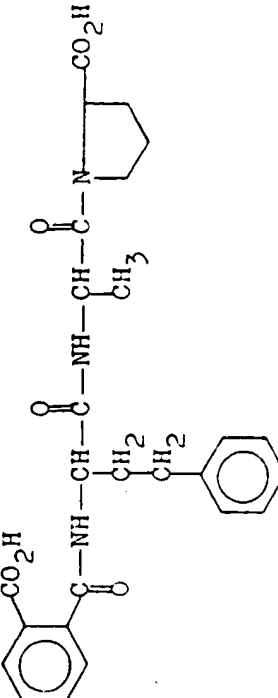
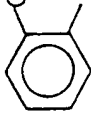
Nr.	R <sup>1</sup>	B	D	Produkt
1				
2				

Tabelle 14: A = ; n = O; X = NH; Y = OH

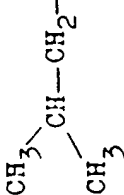
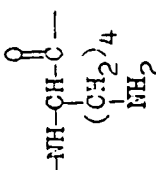
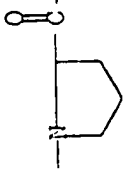
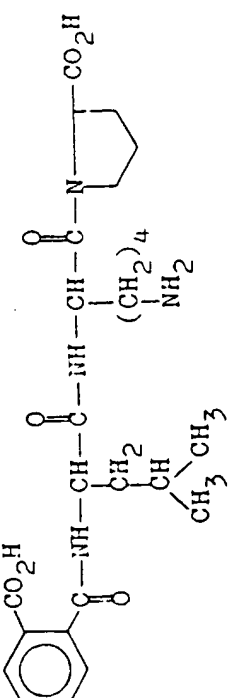
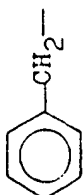
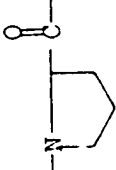
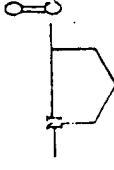
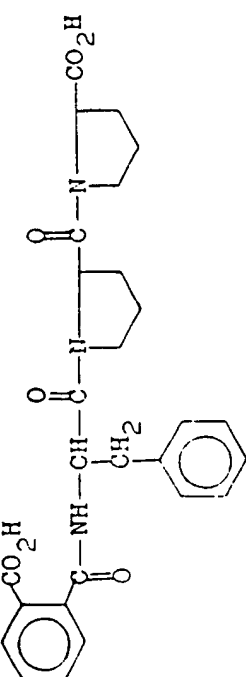
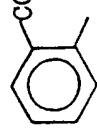
Nr.	R <sup>1</sup>	B	D	Produkt
3				
4				

Tabelle 14: A = ; n = 0; X = NH; Y = OH

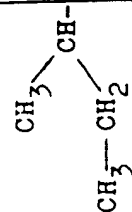
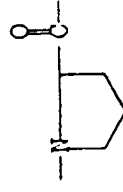
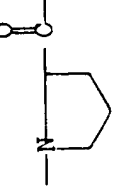
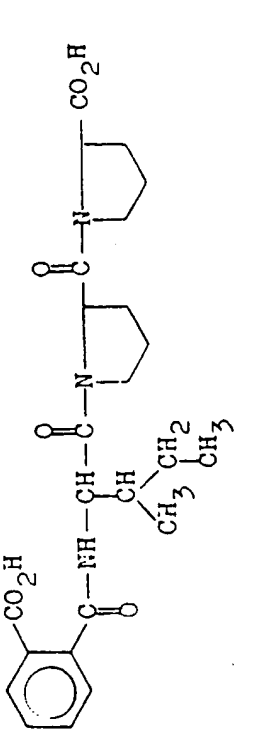
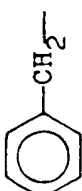
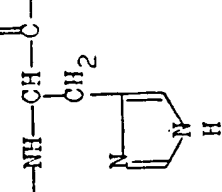
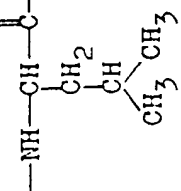
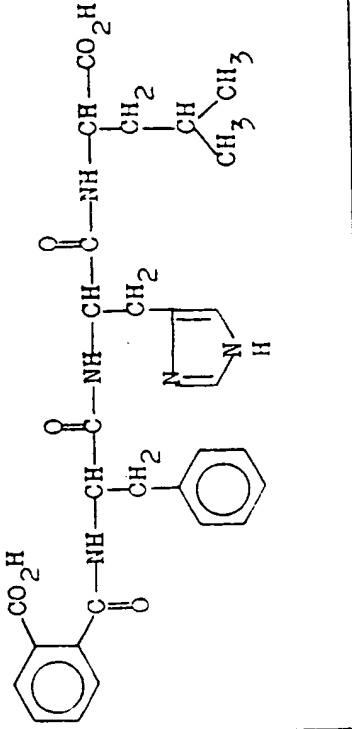
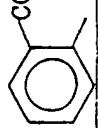
Nr.	R <sup>1</sup>	B	D	Produkt
5				
6				

Tabelle 14: A = ; n = 0; X = NH; Y = OH

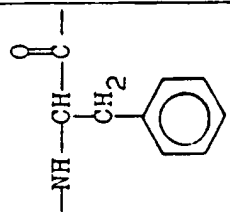
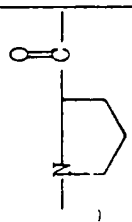
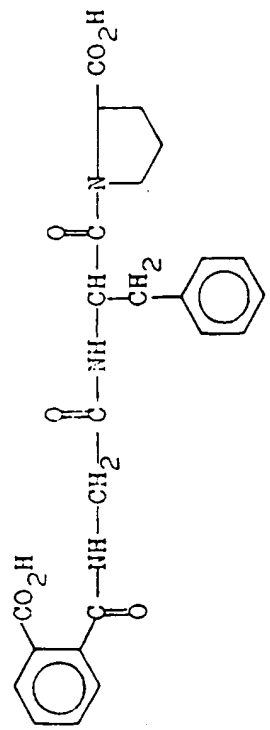
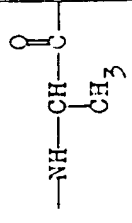
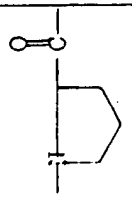
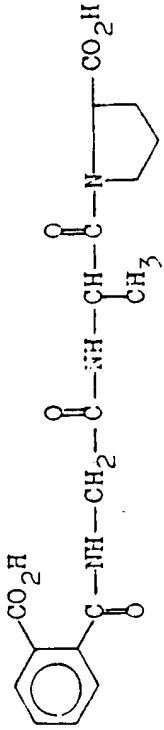
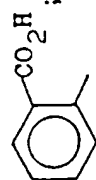
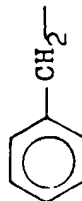
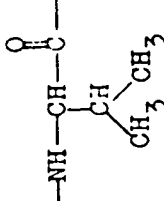
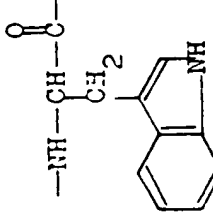
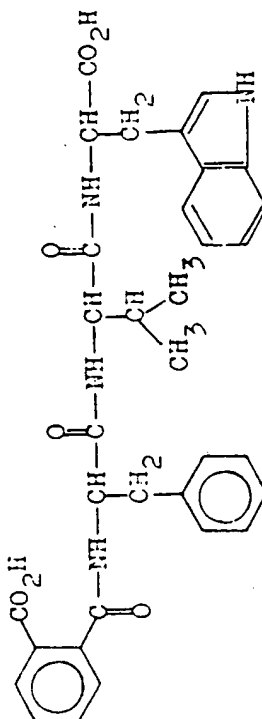

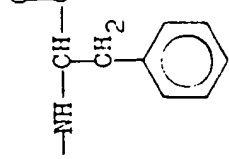
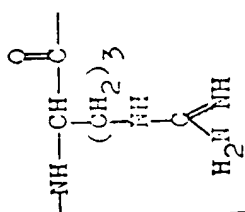
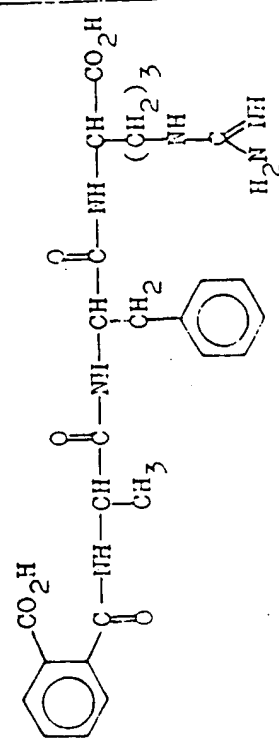
Nr.	R <sup>1</sup>	B	D	Produkt
7	H			
8	H			

Tabelle 14: A = ; n = O; X = NH; Y = OH

Nr.	R <sup>1</sup>	B	D	Produkt
9				
10				

Verbindungen der allgemeinen Formel I stellen pharmakologisch wertvolle Substanzen dar. Sie besitzen anti-phlogistische, analgetische, antilipämische, spasmolytische, mucolytische, antidiabetische, thrombozytenaggregationshemmende, vasodilatorische, antiarteriosklerotische und anti-hypertensive Wirkungen. Sie eignen sich auch zur Therapie der Herzinsuffizienz. Gegenstand der Erfindung ist daher auch ein Arzneimittel gemäß den Patentansprüchen für die Verwendung bei Mensch und Tier. Bevorzugt ist die Anwendung für den menschlichen Gebrauch.

Überraschend und hervorzuheben ist die ausgezeichnete anti-hypertensive Wirkung von Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Bei der Untersuchung erfindungsgemäßer Verbindungen der allgemeinen Formel I an Kaninchen, erwiesen sich die untersuchten Substanzen sowohl bei intravenöser als auch oraler Verabreichung als sehr gut wirksame Antihypertensiva. Oral verabreichte Dosen von 0,2 bis 200 mg/kg führten nach 2 Stunden zu einer Unterdrückung des Blutdruckanstiegs (40 mm Hg), der durch intravenöse Infusion von 0,01 mg/Minute Angiotensin I hervorgerufen wird.

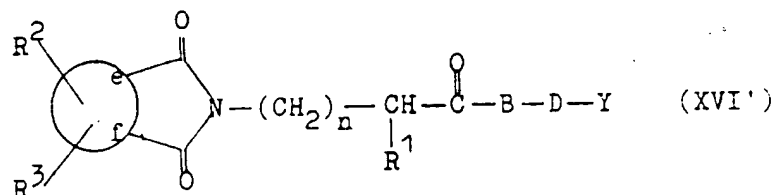
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in einer Vielzahl pharmazeutischer Zubereitungsformen und Dosierungen appliziert werden, wie zum Beispiel Tabletten, Dragees, Kapseln, flüssige oral einzunehmende Zubereitungen, Salben, Gele, Pflaster, Injektionslösungen oder Sprays, wobei allgemein übliche Hilfsstoffe und Excipientien verwendet werden können, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen verträglich sind. Die Dosierungen können 10 bis 500 mg einer Verbindung der Formel I oder ihres Salzes pro Dosisseinheit betragen, bei einer Verabreichung von 1 bis 4 Dosisseinheiten pro Tag.



Verbindungen der nachstehenden allgemeinen Formel XVI' stellen neue Verbindungen dar, die wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind.

Darüber hinaus stellen Verbindungen der Formel XVI' pharmakologisch wertvolle Substanzen dar. Verbindungen der Formel XVI' besitzen antiphlogistische, analgetische und antihypertensive Eigenschaften.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb auch Verbindungen der allgemeinen Formel XVI'



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $n$ ,  $B$ ,  $D$  und  $Y$  die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben,

wobei der Ring einen Benzolring, einen Pyridinring, einen Pyrrolring, einen Furanring, einen Thiophenring, einen Pyrazinring, einen Pyrazolring, ein Naphthalingerüst, ein Indolgerüst, ein Chinolingerüst, ein Benzofurangerüst oder ein Benzothiophengerüst bedeutet,

wobei die Ringkohlenstoffatome  $e$  und  $f$  direkt benachbart sind und ferner diese beiden Ringkohlenstoffatome  $e$  und  $f$  im Falle, daß der Ring ein Naphthalingerüst, ein Indolgerüst, ein Chinolingerüst, ein Benzofurangerüst oder ein Benzothiophengerüst bedeutet, auch durch ein (die beiden aromatischen Ringe verknüpfendes) Kohlenstoffatom voneinander getrennt sein können,

mit der Maßgabe, daß, wenn der Ring einen Benzolring bedeutet, mindestens einer der beiden Reste  $R^2$  und  $R^3$  eine von einem Wasserstoffatom verschiedene Bedeutung hat.

Die nachstehenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf zu beschränken.

Beispiel 1(2S)-2-Phthalimidopropionsäure

Man erhitzt eine fein verriebene Mischung aus 10,3 g Phthalsäureanhydrid und 6,2 g L-Alanin 30 Minuten auf 145°C - 150°C. Man läßt die Schmelze auf Zimmertemperatur abkühlen. Das Material wird in 60 ml warmen Methanol aufgenommen. Man filtriert und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man versetzt den Rückstand mit 50 ml eiskalter 4 N Salzsäure. Man extrahiert mit Essigester, trocknet die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampft das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Man erhält 15,9 g der Titelverbindung. Man kristallisiert aus Toluol um. Schmelzpunkt: 150°C - 153°C (aus Toluol). IR: 1780, 1760, 1690 cm<sup>-1</sup>.

Beispiel 2(2S)-2-Phthalimidopropionylchlorid

Man suspendiert 21,9 g Produkt aus Beispiel 1 in 100 ml trockenem Dichlormethan, gibt in kleinen Portionen 12 g Thionylchlorid zu und erhitzt unter Feuchtigkeitsausschluß solange am Rückfluß, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Man kühlt auf Zimmertemperatur ab, entfernt leicht flüchtige Bestandteile im Wasserstrahlvakuum bei 40°C und destilliert den verbleibenden Rückstand bei einem Druck von 1 Torr. Das zähflüssige Destillat erstarrt zu farblosen Kristallen.

Ausbeute: 20,1 g.

IR: 1800, 1780, 1720, 1600 cm<sup>-1</sup>.

Beispiel 3(2S)-2-Phthalimido-3-phenylpropionsäure

9,9 g L-Phenylalanin und 8,95 g fein gepulvertes Phthalsäureanhydrid werden nach sorgfältigem Verreiben 30 Minuten lang unter Rühren auf 145°C - 150°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wird der entstandene Kristallkuchen in 40 ml heißem Methanol aufgenommen. Man filtriert, verdünnt mit 40 ml Wasser und läßt abkühlen. Die Titelverbindung kristallisiert in farblosen Nadeln.

Ausbeute: 15,5 g.

Schmelzpunkt: 183°C - 185°C.

IR: 3030, 1780, 1760, 1690, 1600, 1500 cm<sup>-1</sup>.

rf = 0,6 (Ethanol/Ameisensäure 40:1).

Beispiel 4(2S)-2-Phthalimido-3-phenylpropionylchlorid

Eine Suspension von 12,3 g Produkt aus Beispiel 3 in 50 ml absolutem Dichlormethan wird unter Rühren mit 5 g Thionylchlorid und 2 ml Dimethylformamid versetzt und solange unter Feuchtigkeitsausschluß gekocht, bis kein Gas mehr entweicht. Nach Abdampfen aller bei Zimmertemperatur flüchtigen Anteile (12 Torr) erhält man ein helles Öl, das langsam zu farblosen Kristallen erstarrt. Die Ausbeute beträgt 11,4 g.

IR: 1800, 1780, 1720 cm<sup>-1</sup>.

#### Beispiel 5

##### (2S)-2-Phthalimido-4,4-dimethylbuttersäure

10,4 g L-Leucin und 20,4 g Natriumcarbonat-decahydrat werden in einer Mischung aus 100 ml 1,4-Dioxan und 250 ml Wasser unter Erwärmen gelöst. Unter Rühren und Erhitzen auf 45°C gibt man 24,2 g N-Ethoxycarbonyl-phthalimid zu und rührt 12 Stunden bei 45°C. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur filtriert man, säuert mit 1 N HCl an und dampft bei 30°C Badtemperatur und einem Druck von 12 mm Hg alle flüchtigen Bestandteile ab. Der Rückstand wird aus Tetrahydrofuran/Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 15,4 g.

Schmelzpunkt: 118°C - 120°C.

IR: 1780, 1750, 1720, 1600 cm<sup>-1</sup>.

#### Beispiel 6

##### N-[(2S)-2-Phthalimido-3-phenylpropionyl]-glycinethylester

Zu einer Lösung von 1,9 g Produkt aus Beispiel 4 in 20 ml trockenem Dichlormethan gibt man 0,7 g Glycinethylester-Hydrochlorid und kühlt unter Feuchtigkeitsausschluß auf -45°C. Dann tropft man unter Rühren eine Lösung von 2,1 ml Triethylamin in 20 ml Dichlormethan langsam zu, läßt nach 1,5 Stunden das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur erwärmen und rührt 16 Stunden bei 25°C. Man extrahiert anschließend mit wässriger Natriumcarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und dampft im Vakuum ein. Man kristallisiert den Rückstand aus Ethanol um.

Die Ausbeute beträgt 1,01 g.

Schmelzpunkt: 159°C - 160°C.

IR: 1770, 1750, 1720, 1660 cm<sup>-1</sup>.

### Beispiel 7

#### N-[(2S)-2-Phthalimido-3-phenylpropionyl]-glycin

4,6 g des Produkts aus Beispiel 6 suspendiert man in einer Mischung aus 50 ml Aceton, 35 ml Wasser und 15 ml konz. Salzsäure und erhitzt 2 Stunden am Rückfluß. Die klare Lösung engt man im Vakuum zur Trockne ein und löst den Rückstand in 50 ml einer wässrigen 10 %  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung. Nach Filtration säuert man auf pH 1 mit konz. Salzsäure an und verdünnt unter Erwärmen mit Ethanol. Nach Kühlen auf  $0^\circ\text{C}$  scheidet sich das Produkt in Form farbloser Nadeln ab.

Ausbeute: 3,40 g.

Schmelzpunkt:  $183^\circ\text{C}$  -  $185^\circ\text{C}$ .

IR: 1730, 1705, 1665, 1630, 1600,  $750\text{ cm}^{-1}$ .

rf = 0,35 (Essigester / Ameisensäure 40:1).

### Beispiel 8

#### (2S)-2-Phthalimido-4,4-dimethylbutyrylchlorid

Man löst unter Rühren 2,61 g (2S)-2-Phthalimido-4,4-dimethyl-buttersäure (aus Beispiel 5) in 100 ml trockenem Toluol, gibt 2,29 g Phosphorpentachlorid in kleinen Portionen zu und erhitzt anschließend im Wasserbad 1 Stunde auf  $50^\circ\text{C}$  -  $60^\circ\text{C}$ . Die Reaktionsmischung wird nach dem Abkühlen rasch filtriert und im Vakuum zur Trockene gebracht. Man nimmt den Rückstand zweimal in Toluol auf und dampft unter reduziertem Druck ein. Die Titelverbindung fällt als farbloses Öl an.

Ausbeute: 2,68 g.

IR: 1850, 1800, 1780,  $1720\text{ cm}^{-1}$ .

Beispiel 9

N-[(2S)-2-Phthalimido-3-phenylpropionyl]-L-prolin-  
methylester

Man löst 3,3 g L-Prolin-methylester-hydrochlorid unter Stickstoff in 50 ml Dichlormethan. Man kühlt auf 0°C und versetzt mit 3 ml Triethylamin. Nach 15 Minuten filtriert man vom ausgefallenen Triethylammoniumchlorid ab. Man setzt unter fortgesetzter Kühlung 5,9 g Produkt aus Beispiel 3 zu und wartet vollständige Lösung ab. Anschließend erniedrigt man die Kühlbadtemperatur auf -20°C und versetzt langsam mit einer Lösung von 4,12 g Dicyclohexylcarbodiimid in 50 ml Dichlormethan. Man rührt 16 Stunden bei -20°C, läßt auf Zimmertemperatur erwärmen, filtriert von ausgefallenem Dicyclohexylharnstoff ab, engt auf das halbe Volumen ein und filtriert erneut. Man wäscht das Filtrat mit Wasser, trocknet die organische Phase und dampft im Vakuum ein. Die ölige Titelverbindung erstarrt beim Anreiben mit Diethylether.

Ausbeute: 6,5 g.

Schmelzpunkt: 154°C - 157°C.

IR: 1785, 1725 - 15, 1660, 1425, 725 cm<sup>-1</sup>.

rf = 0,55 (Essigester).

Beispiel 10

N-[N-(2-Carboxybenzoyl)-L-phenylalanyl]-L-prolin

Man löst 5 g des Produkts aus Beispiel 9 in einer Lösung von 0,95 g Natriumhydroxid in 50 ml Methanol/Wasser (3:1, V/V) und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Man kocht eine Stunde am Rückfluß. Man läßt abkühlen und dampft am Rotationsverdampfer zur Trockne ein. Man säuert den Rückstand mit 20 ml 4 N Salzsäure an und extrahiert mit Ethylacetat. Man wäscht die organische Phase mit einer 5 % wässrigen Lösung von Natriumchlorid, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dampft zur Trockne ein. Die Titelverbindung fällt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 3,3 g.

Schmelzpunkt:  $129^\circ\text{C}$  -  $132^\circ\text{C}$ .

IR: 1725, 1620, 1450, 800 -  $750\text{ cm}^{-1}$ .

rf = 0,32 (Essigester/Ameisensäure 40:1).

Beispiel 11

N-[(2S)-2-Phthalimidopropionyl]-L-prolin

Man versetzt eine Suspension von 2,87 g L-Prolin in 50 ml Dichlormethan mit 3,45 g Triethylamin und tropft innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 5,92 g Produkt aus Beispiel 2 in 10 ml Dichlormethan so zu, daß die Innentemperatur  $0^\circ\text{C}$  nicht übersteigt. Man rührt 2 Stunden bei  $0^\circ\text{C}$ , läßt auf  $20^\circ\text{C}$  erwärmen und rührt noch 16 Stunden. Man filtriert von einem Niederschlag ab, wäscht das Filtrat mit 5 %iger wässriger Citronensäurelösung und Wasser und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Man dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab und erhält 7,37 g schaumigen, festen Rückstand. Man chromatographiert an Kieselgel mit Tetrahydrofuran/Ether/Ameisensäure (50:50:1) als Elutionsmittel. Man erhält die Titelverbindung als farblosen Feststoff.

Schmelzpunkt:  $172^\circ\text{C}$ .

IR: 1780, 1755, 1715, 1630, 880,  $720\text{ cm}^{-1}$ .

rf = 0,22 (Essigester/Ameisensäure 100:1).

Beispiel 12

N-[N-(2-Carboxybenzoyl)-L-alanyl]-L-prolin

Man löst 1,42 g Produkt aus Beispiel 11 in einer Mischung aus 9,5 ml 1 N Natronlauge und 50 ml Methanol. Man rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur und kocht anschließend kurz auf, filtriert nach dem Abkühlen von Ungelöstem und dampft das Filtrat im Vakuum vollständig ein. Man versetzt den Rückstand unter Eiskühlung mit einem Überschuß an 4 N Salzsäure und extrahiert mit Ethylacetat. Man trocknet die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dampft am Rotationsverdampfer zur Trockne ein. Der Rückstand erstarrt beim Anreiben mit Ether zu einem farblosen Feststoff.

Ausbeute: 1,1 g.

IR: 1720, 1620, 1580, 1450  $\text{cm}^{-1}$ .

rf = 0,6 (Methanol);

rf = 0,1 (Essigester/Ameisensäure 10:1).

Beispiel 13

N-[N-(2-Carboxybenzoyl)-L-Leucyl]-L-prolin

Man löst 1,2 g L-Prolin bei 20°C in 21,5 ml 1 N Natronlauge. Dann kühlt man mit einem Eisbad und tropft langsam unter Rühren 3 g Produkt aus Beispiel 8, gelöst in 15 ml Tetrahydrofuran, zu. Man rührt eine Stunde bei 0°C, versetzt mit 10,71 ml 1 N Natronlauge, läßt auf Zimmertemperatur erwärmen, rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur und erhitzt kurzzeitig auf 50°C. Man stellt unter Kühlung auf 0°C mit 1 N Salzsäure einen pH-Wert von 0,8 ein, worauf sich die Titelverbindung als farbloser Feststoff abscheidet. Die Ausbeute beträgt 48 %.

Schmelzpunkt: 177°C - 178°C.

IR: 1730, 1695, 1630, 1615, 1605, 800, 755  $\text{cm}^{-1}$ .



Beispiel 14

3-[<sup>(2R)</sup>-2-Phthalimido-propionyl]-(<sup>(4R)</sup>-2,2-dimethyl-1,3-thiazolidin-4-carbonsäure

Man löst 4,8 g (<sup>(4R)</sup>-2,2-Dimethyl-1,3-thiazolidin-4-carbonsäure und 6,6 ml Triethylamin in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran und kühlt unter Stickstoff auf -10°C. Man versetzt unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 4,7 g (<sup>(2R)</sup>-2-Phthalimido-propionylchlorid (hergestellt analog Beispiele 1 und 2 aus D-Alanin) in 25 ml trockenem THF und rührt dann 50 Stunden bei Zimmertemperatur. Man zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab und verteilt den Rückstand zwischen 150 ml Ethylacetat und 80 ml 1 N Salzsäure. Die wässrige Phase extrahiert man 3 mal mit je 30 ml Ethylacetat, die vereinigten organischen Phasen 2 mal mit je 25 ml Wasser. Man trocknet über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man erhält 7,5 g öliges Rohprodukt, das an einer Kieselgelsäule mit Diisopropylether/Ethylacetat/Essigsäure 60:40:1 (v:v:v) aufgetrennt wird. Man erhält 2 Fraktionen der Titelverbindung:

1. Fraktion (rf = 0,55): 2,7 g farblose Kristalle.  
Schmelzpunkt: 163°C - 165°C aus Diisopropylether-Aceton;
2. Fraktion (rf = 0,30): 3,8 g farbloses Öl, das nach Anreiben mit Diisopropylether-Ether langsam kristallisiert.  
Schmelzpunkt: 150°C - 153°C.

Beispiel 15

(4R)-2-(2-Hydroxyphenyl)-1,3-thiazolidin-4-carbonsäure

Eine Reaktionsmischung aus 12,1 g L-Cystein, 12,2 g frisch destilliertem Salicylaldehyd und 100 ml Isopropanol wird 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Dabei scheidet sich die Titelverbindung in kristalliner Form ab. Die Ausbeute beträgt 21,8 g.

Schmelzpunkt: 174°C (Z).

IR: 3100, 2950 - 2580, 1625, 1600, 1570, 780, 770, 760 cm<sup>-1</sup>.

Beispiel 16

3-[2S)-2-Phthalimidopropionyl]-(4R; 2R,S)-2-(2-hydroxyphenyl)-1,3-thiazolidin-4-carbonsäure

Man suspendiert 5,6 g des Produkts aus Beispiel 15 in 50 ml Dichlormethan, gibt unter Rühren 3,47 ml Triethylamin zu und tropft dann bei 0°C eine Lösung von 5,92 g des Produkts aus Beispiel 2, gelöst in 10 ml Dichlormethan, zu. Man rührt 120 Minuten bei 0°C und 20 Stunden bei Zimmertemperatur, filtriert ab und extrahiert 3 mal mit 5 %iger Citronensäurelösung. Beim anschließenden Waschen mit Wasser scheidet sich ein großer Teil des Produktes als Festkörper ab. Den Rest gewinnt man durch Eindampfen der organischen Phase. Man erhält 6 g der Titelverbindung.

Schmelzpunkt: 172°C (Ether, Essigester).

IR: 1775, 1730 - 1700, 1640 cm<sup>-1</sup>.

rf = 0,66 (Isopropanol/Ameisensäure 40:1).

Beispiel 17(3R)-1,8-Dithia-4-azaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure

Man suspendiert 5,22 g L-Cystein und 5 g Tetrahydrothiopyranon in 50 ml Toluol und erhitzt am Wasserabscheider zum Sieden, bis die theoretische Menge Wasser abgeschieden ist. Beim Abkühlen kristallisiert die Titelverbindung als hellgelber Festkörper aus. Man kristallisiert aus Methanol/Wasser um und erhält 6,9 g der Titelverbindung.  
Schmelzpunkt: 196°C.

Beispiel 184-[(2S)-2-Phthalimidopropionyl]-(3R)-1,8-dithia-4-azaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure

Man suspendiert 13,86 g (3R)-1,8-dithia-4-azaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure bei Zimmertemperatur in 200 ml Dichlormethan und kühlt nach Zugabe von 5,1 ml Pyridin unter Stickstoff auf -10°C. Dann tropft man gleichzeitig 5,1 ml Pyridin, gelöst in 50 ml Dichlormethan, und 2-Phthalimido-(2S)-propionylchlorid in 50 ml Dichlormethan zu. Man rührt 2 Stunden bei -10°C und anschließend 15 Stunden bei 20°C, engt die Suspension im Vakuum zur Trockne ein und versetzt den Rückstand mit 180 ml 1 N Salzsäure. Man extrahiert mit 150 ml Essigester, filtriert von ausgefallenem Feststoff ab, wäscht die organische Phase 2 mal mit 10 % Kochsalzlösung und dampft schließlich das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man kristallisiert das Rohprodukt aus Toluol/Tetrahydrofuran um und erhält 5,48 g Titelverbindung.  
Schmelzpunkt: 189°C - 193°C (Z).  
IR: 1780, 1760, 1715, 1635, 730 cm<sup>-1</sup>.

Beispiel 19

4-[(2S)-2-Phthalimidopropionyl]-(3R)-1-thia-4-azaspiro  
[4.5]decan-3-carbonsäure

Man suspendiert 20,1 g (3R)-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran und kühlt unter Stickstoff auf  $-10^{\circ}\text{C}$ . Dazu tropft man eine Lösung von 23,7 g des Produkts aus Beispiel 2 in 100 ml Tetrahydrofuran und gleichzeitig eine Lösung von 1,22 g 4-Dimethylaminopyridin und 8,1 g Pyridin in 40 ml Tetrahydrofuran. Man rührt 6 Stunden bei  $-10^{\circ}\text{C}$ , 30 Stunden bei Raumtemperatur, gießt auf 300 ml Ethylacetat und stellt auf pH 1 ein. Man trennt die organische Phase ab, wäscht mit Wasser neutral, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dampft zur Trockne ein. Man kristallisiert den Rückstand aus Ether/Hexan um und erhält 27,8 g der Titelverbindung.  
Schmelzpunkt:  $192^{\circ}\text{C}$  -  $198^{\circ}\text{C}$  und  $195^{\circ}\text{C}$  -  $205^{\circ}\text{C}$ .  
IR: 1780, 1720, 1670, 1395  $\text{cm}^{-1}$  und 1780, 1720, 1610, 1390  $\text{cm}^{-1}$ .

Beispiel 20

4-[(2-Carboxybenzoyl)-L-alanyl]-(3R)-1-thia-4-azaspiro  
[4.5]decan-3-carbonsäure

Man versetzt 2 g des Produkts aus Beispiel 19 bei  $25^{\circ}\text{C}$  mit 25 ml absolutem Ethanol und 25 ml Wasser und gibt 5 ml 4 N NaOH zu und rührt 15 Stunden. Man erwärmt 1 Stunde auf  $40^{\circ}\text{C}$ . Man stellt den pH-Wert mit 4 N Salzsäure auf pH 1, worauf sich ein farbloser Niederschlag scheidet, den man durch Extraktion mit Essigester abtrennt. Man wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dampft am Rotationsverdampfer zur Trockne ein. Man erhält 2 g der Titelverbindung als farblosen Feststoff.  
Schmelzpunkt:  $90^{\circ}\text{C}$  -  $98^{\circ}\text{C}$ .  
IR: 1720, 1640 - 1620  $\text{cm}^{-1}$ .  
rf = 0,45 (Ethanol/Ameisensäure 40:1).

Beispiel 21

N-(2-Ethoxycarbonylbenzoyl)-L-alaninbenzylester

Man löst 7,45 g L-Alaninbenzylester-p-Toluolsulfonsäuresalz in 70 ml trockenem Dichlormethan und versetzt die auf 0°C gekühlte Lösung mit 2,93 ml Triethylamin. Nach 5 Minuten setzt man unter Rühren und fortgesetztem Kühlen 4,12 g Phthalsäuremonoethylester zu und erniedrigt anschließend die Kühlbadtemperatur auf -10°C. Schließlich tropft man zu diesem Reaktionsgemisch eine Lösung von 4,37 g Dicyclohexylcarbodiimid in 30 ml Dichlormethan langsam zu, rührt noch 2 Stunden bei -10°C und anschließend 15 Stunden bei Zimmertemperatur. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 150 ml Essigester aufgenommen. Nach erneutem Filtrieren wäscht man das Filtrat nacheinander mit 0,1 N Salzsäure, 0,1 N Natronlauge und 10 %iger Kochsalzlösung. Man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt am Rotationsverdampfer zur Trockene ein. Der Rückstand wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 85 %.

Schmelzpunkt: 83°C

IR: 1755, 1735, 1725, 1645 cm<sup>-1</sup>

DC: rf = 0,67 (Kieselgel, Essigester)

Beispiel 22

N-(2-Ethoxycarbonylbenzoyl)-L-alanin

Man löst 6 g der Diester-Verbindung aus Beispiel 21 in 100 ml absolutem Ethanol, versetzt mit 0,5 g Palladium auf Tierkohle und hydriert 16 Stunden bei einem Überdruck von 2 bar Wasserstoff. Man filtriert den Katalysator ab und dampft das Lösungsmittel im Hochvakuum vollständig ab. Die Titelverbindung fällt als farbloses Öl an.

Ausbeute: 5 g

IR: 1760, 1740, 1730, 1700, 1670, 1660, 1650  $\text{cm}^{-1}$

DC:  $r_f = 0,43$  (Kieselgel; Essigester/Ameisensäure 40:1)

Beispiel 23

N-[N-(2-Ethoxycarbonylbenzoyl)-L-alanyl]-L-prolinmethylester

3,13 g L-Prolinmethylester-Hydrochlorid werden in 30 ml Dichlormethan aufgenommen. Die Mischung wird auf 0°C gekühlt, mit 2,2 ml Triethylamin, 5,02 g Produkt aus Beispiel 22 und 4,81 g Hydroxybenzotriazol versetzt. Dann erniedrigt man die Kühlbadtemperatur auf -20°C und tropft zum Reaktionsgemisch langsam eine Lösung aus 3,67 g Dicyclohexylcarbodiimid und 20 ml Dichlormethan. Nach 2,5 Tagen Reaktionszeit läßt man auf Umgebungstemperatur erwärmen, filtriert den ausgefallenen Feststoff und engt das Filtrat im Vakuum vollständig ein. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, mit 0,1 N Salzsäure und 10 %iger Kochsalzlösung extrahiert und die organische Phase nach dem Abtrennen und Trocknen im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird am Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Chloroform/Methanol 10:1). Man erhält 3,28 g eines farblosen, nicht kristallisierenden Öls (55 %).  
IR: 1745, 1730, 1655, 1645, 730 cm<sup>-1</sup>.  
DC: rf = 0,5 (Chloroform/Methanol 9:1).

Beispiel 24

Rezeptur zur Herstellung von Tabletten

1000 Tabletten stellt man aus den nachstehenden Verbindungen auf die unten beschriebene Weise her. Eine Tablette enthält dann als Wirkstoff 100 mg [(2-Ethoxycarbonyl)-benzoyl]-L-alanyl-L-prolin.

- |    |  |       |
|----|--|-------|
| 1) | [(2-Ethoxycarbonyl)-benzoyl]-L-alanyl-L-prolin | 100 g |
| 2) | Milchzucker                                    | 263 g |
| 3) | mikrokristalline Cellulose                     | 120 g |
| 4) | Maisstärke                                     | 60 g  |
| 5) | Magnesiumstearat                               | 7 g   |

Man mischt 1) und 2), mischt 3) und 4) unter, versetzt zuletzt mit 5), mischt und verpreßt direkt.



Beispiel 25

2-Ethoxycarbonylbenzoesäure

Man erhitzt eine Mischung aus 100 ml absolutem Ethanol und 22,2 g gereinigtem Phthalsäureanhydrid 30 Minuten zum Sieden, wobei eine klare Lösung entsteht. Nach dem Abkühlen destilliert man den überschüssigen Alkohol im Vakuum ab, nimmt das zurückbleibende farblose Öl in 100 ml Ether auf, extrahiert 3 mal mit 100 ml kalter 1 N Natronlauge und säuert die wässrige Phase sofort wieder mit 4 N Salzsäure auf pH 1,0 an. Das Produkt wird mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase und Abdampfen des Lösungsmittels nimmt man das Rohprodukt noch in 250 ml Chloroform auf, filtriert und dampft zur Trockene ein. Man erhält 20,6 g der Titelverbindung (70 %) als farbloses Öl.

IR (Film): 1750 - 1690, 745  $\text{cm}^{-1}$ .

DC: rf = 0,63 (Essigester, Ameisensäure 40:1).

Beispiel 26

N-(2-Ethoxycarbonylbenzoyl)-L-prolin Dicyclohexylammonium-  
salz

5,75 g L-Prolin werden in 50 ml Dichlormethan suspendiert. Die Suspension wird unter N<sub>2</sub> auf -10°C gekühlt und mit 8,5 ml Di-isopropyl-ethylamin versetzt. Nach einigen Minuten tropft man langsam eine Lösung von (2-Ethoxycarbonyl)-benzoylchlorid in 50 ml Dichlormethan zu, entfernt anschließend das Kühlbad und läßt noch 15 Stunden bei 25°C rühren. Die Reaktionslösung wird mit Wasser, 0,1 N Salzsäure und 10 %iger Kochsalzlösung gewaschen, die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingedampft. Man erhält einen farblosen schaumigen Rückstand (12,6 g), der durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel Essigester, Ameisensäure 40:1) gereinigt wird. Man erhält so 7,7 g der Titelverbindung (Öl), die zur Charakterisierung in das Dicyclohexylammoniumsalz übergeführt wird. Ausbeute 8,65 g (36,6 %). Schmelzpunkt: 116 - 120°C. IR (KBr): 1750 - 1710, 1645, 1620, 775, 750 cm<sup>-1</sup>. NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,0 - 2,7 (m, 27 H); 2,66 - 3,27 (m, 4H); 3,81 (m, 2H); 4,31 (q, 2H; 7 Hz); 4,59 (t, 1H; 7 Hz) 7,4 (m, 3H); 7,98 (m, 1H); 9,39 (s<sub>6</sub>, 2H);

Beispiel 27

N-[N-(2-Ethoxycarbonylbenzoyl)-L-prolyl]-L-prolinbenzylester

6,6 g Produkt aus Beispiel 26 werden in 100 ml Essigester mit 20 ml 1 N Salzsäure behandelt, die freie Säure wird mit der organischen Phase abgetrennt und nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum in 50 ml Dichlormethan gelöst. Hierzu gibt man 5,54 g L-Prolinbenzylester-4-Toluolsulfonsäuresalz, kühlt die Mischung auf 0°C und versetzt dann mit 2 ml Triethylamin und 1,75 g Hydroxybenzotriazol. Anschließend kühlt man die Reaktionsmischung auf -20°C ab, tropft langsam eine Lösung von 3,03 g Dicyclohexylcarbodiimid in 20 ml Dichlormethan zu und rührt dann 24 Stunden bei -20°C, 8 Stunden bei -10°C und 15 Stunden bei 25°C. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, das Filtrat wird im Vakuum vollständig vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand nimmt man mehrmals in wenig Essigester auf, trennt unlösliche Stoffe ab und schüttelt schließlich mit 0,1 N Natronlauge, 0,1 N Salzsäure und Wasser aus. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Man erhält 4,2 g der Titelverbindung. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Die Nebenprodukte werden mit Essigester eluiert, die Titelverbindung wird mit Chloroform/Methanol (1:1) ausgewaschen. Man erhält 0,94 g eines farblosen Öls (13 %).

IR (Film): 3070, 3020, 2980, 1745, 1725, 1660, 1645, 1600,  
1580, 1495, 1425, 1170, 775, 750 cm<sup>-1</sup>.

DC (Essigester) rf = 0,26.

Beispiel 28N-[N-(2-Ethoxycarbonylbenzoyl)-L-prolyl]-L-prolin

Man löst 0,94 g Produkt aus Beispiel 27 in 100 ml Isopropanol, versetzt mit 10 ml konz. Essigsäure und hydriert nach Zugabe einer Spatelspitze Palladium/Tierkohle 16 Stunden bei 25°C mit Wasserstoff. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators engt man weitgehend im Vakuum ein, nimmt den Rest in 100 ml Essigester auf und wäscht die Lösung mehrmals mit Wasser. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und vollständig im Vakuum von Lösungsmittel befreit. Den verbleibenden Rückstand reinigt man durch Chromatographie am Kieselgel (Laufmittel Essigester, Tetrahydrofuran, Ameisensäure 20:20:1). Man erhält die Titelverbindung zunächst als farbloses Öl, das beim Anreiben mit Diethylether zu farblosen Kristallen erstarrt. Ausbeute 0,45 g (59 %). Schmelzpunkt: 174 - 177°C (Z).

DC (Essigester, Tetrahydrofuran, Ameisensäure 20:20:1) rf = 0,31.  
IR (KBr): 3440, 3070, 2980, 2890, 1725, 1655, 1605, 1590, 1495, 1450, 780 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,36 (t, 3H; 7 Hz), 1,65 - 2,4 (m, 8 H), 3,12 - 4,17 (m, 4 H), 4,35 (q, 2H; 7 Hz); 4,67 (t, 1H; 6 Hz), 4,9 (t, 1H; 6 Hz); 7,45 (m, 3H), 8,0 (m, 1 H), 10,3 (s<sub>6</sub>, 1 H).

Beispiel 29N-[(2S)-2-Phthalimidopropionyl]-L-tryptophanmethylester

1,27 g L-Tryptophanmethylester-Hydrochlorid werden in 20 ml Essigester suspendiert und bei 0°C unter Rühren mit 0,69 ml Triethylamin versetzt. Man filtriert ab und tropft das Filtrat anschließend zu einer auf -15°C gekühlten Mischung aus 1,09 g (2S)-Phthalimidopropionsäure und 20 ml Dichlormethan. Schließlich wird noch eine Lösung aus 1,03 g Dicyclohexylcarbodiimid in 10 ml Dichlormethan langsam zugegeben, worauf sich bald kristalliner Harnstoff abscheidet. Man rührt 1 Stunde bei -15°C, 15 Stunden bei 0°C und läßt dann auf Raumtemperatur erwärmen. Der abgeschiedene Feststoff wird abfiltriert, das Filtrat engt man etwa zur Hälfte ein und filtriert nochmals. Man verdünnt die so erhaltene Lösung mit 50 ml Essigester, wäscht mit Wasser und trocknet die organische Phase. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 2,27 g Rohprodukt, das an Kieselgel chromatographiert wird (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 11:1), Man löst die Fraktion mit rf = 0,6 in wenig Tetrahydrofuran/Petrol-ether (1:1) und filtriert ab. Man engt am Rotationsverdampfer zur Trockne ein und erhält die Titelverbindung (1,03 g) als gelbes Öl. Ausbeute 49 %.

DC rf = 0,6 (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 10:1).

IR (Film): 3460 - 3240, 3060, 2980, 2840, 1780, 1750 - 1650, 745 cm<sup>-1</sup>.

Beispiel 30

N-[N-(2-Carboxybenzoyl)-L-alanyl]-L-tryptophan

1,03 g Produkt aus Beispiel 29 werden mit 49,2 ml 0,1 N Natronlauge und ca. 50 ml Methanol bis zur Lösung versetzt. Man rührt 15 Stunden bei 25°C, engt dann bei 40°C im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 30 ml Wasser und 50 ml Essigester auf und stellt mit 1 N Salzsäure unter Eiskühlung und kräftigem Rühren einen pH von 2,4 ein. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase extrahiert man nochmals mit Essigester und wäscht schließlich die vereinigten organischen Phasen mit 10 %iger Kochsalzlösung. Man dampft das Lösungsmittel ab und erhält 0,98 g (94 %) der Titelverbindung.

Schmelzpunkt: 96°C (ab 70°C Veränderung).

IR (KBr): 3500 - 3200, 3100 - 2850, 1720, 1640, 750 cm<sup>-1</sup>.

DC: rf = 0,48 (Tetrahydrofuran, Essigester, Ameisensäure 20:20:1)

Beispiel 31

1,8-Naphthalimido-L-alanin

9,9 g 1,8-Naphthalsäureanhydrid und 4,49 g L-Alanin werden in 150 ml Dioxan 24 Stunden bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels zur Reaktion gebracht. Nach der Umsetzung engt man im Vakuum zur Trockne ein, verteilt den Rückstand zwischen 200 ml Essigester und 120 ml 1 N Salzsäure. Die organische Phase wird 4 mal mit je 200 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird unter Zusatz von Aktivkohle aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 5,3 g (39 %) der Titelverbindung.

Schmelzpunkt: 254 - 258°C

IR (KBr): 1785, 1720, 1695, 1660, 1625 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,7 (t, 3H; 7 Hz); 5,77 (q, 1H; 7 Hz);

CD<sub>3</sub>OD 7,75 (m, 2H); 8,25 (m, 2H); 8,57 (m, 2H);

DC: rf = 0,59 (Kieselgel, Essigester, Ameisensäure 40:1),

Beispiel 32

N-(1,8-naphthalimido)-L-alanyl-L-prolinbenzylester

Man löst unter Feuchtigkeitsausschluß 3,61 g L-Prolinbenzylesterhydrochlorid in 200 ml trockenem Pyridin, kühlt auf 4°C und versetzt dann tropfenweise mit 0,65 ml Phosphortrichlorid. Anschließend gibt man 4,03 g 1,8-Naphthalimido-L-alanin zu und erwärmt 4 Stunden bei 60°C Badtemperatur. Danach wird überschüssiges Pyridin im Vakuum abdestilliert. Den Destillationsrückstand nimmt man in 200 ml Ethylacetat und 100 ml 0,1 N Salzsäure auf, trennt die wässrige Phase ab und wäscht die organische Phase nacheinander 2 mal mit je 100 ml 0,1 N HCl und 2 mal mit je 50 ml 10 %iger Kochsalzlösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird durch Anreiben mit Diisopropylether verfestigt. Zur Reinigung wird das Produkt aus Essigester/Petrolether umkristallisiert. Man erhält 4 g der Titelverbindung.

Schmelzpunkt: 164 - 165°C

IR (KBr): 1750, 1740, 1700, 1665, 1655 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,67 (d, 3H; 7 Hz); 1,9 (mc, 4H); 2,97 - 3,6 (m, 2H);  
4,56 (m, 1H); 5,18 (s, 2H); 5,77 (q, 1H; 7 Hz);  
7,32 (s, 5H); 7,77 (m, 2H); 8,25 (d, 2H); 8,62 (d, 2H)

DC: rf = 0,53 (Kieselgel, Ethylacetat).



Beispiel 33N-(1,8-Naphthalimido)-L-alanyl-L-prolin

4,5 g des Produkts aus Beispiel 32 werden in 200 ml Isopropanol und 20 ml Eisessig gelöst. Man versetzt mit 0,2 g Palladium/Kohle und hydriert 72 Stunden bei 50°C bei 2 atm Überdruck. Man filtriert und engt zur Trockne ein. Man nimmt in Essigester auf, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft am Rotationsverdampfer zur Trockne ein. Man kristallisiert aus Tetrahydrofuran/Petrolether um. Man erhält 2 g der Titelverbindung.

Schmelzpunkt: 236°C

IR (KBr): 3100 - 2860, 1765, 1710, 1700, 1670, 1660, 1620, 1610, 1590, 890, 845, 780, 770 cm<sup>-1</sup>

NMR: 1,67 (d, 3H; 7Hz); 1,81 (m, 3H); 2,4 (m, 1H); 2,96 (m, 1H); 3,55 (m, 1H); 4,65 (m, 1H); 5,8 (q, 1H; 7 Hz); 7,8 (dd, 2H); 8,65 (dd, 2H); 8,3 (dd, 2H).

Beispiel 34N-[(8-Carboxynaphthyl)-1-carbonyl]-L-alanyl-L-prolin

Man erwärmt eine Mischung aus 3,66 g 1,8-Naphthalimido-L-alanyl-L-prolin, 73,2 ml 0,1 N Natronlauge und 50 ml Methanol 24 Stunden auf 50°C. Nach dem Abkühlen engt man im Vakuum zur Trockne ein, verteilt den Rückstand zwischen 200 ml Essigester und 50 ml 1 N Salzsäure, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase nochmals mit Essigester. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man zweimal mit 10 %iger Kochsalzlösung, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum vollständig ein. Der Rückstand wird aus Essigester-Petrolether umkristallisiert. Man erhält 2 g der Titelverbindung.

Schmelzpunkt: 186 - 188°C

IR (KBr): 1750, 1720, 1640, 1630 cm<sup>-1</sup>

DC: rf = 0,28 (EE, THF, Ameisensäure 20:20:1).

Beispiel 35(2S)-[2-(3,6-Dimethylphthalimido)]-propionsäure

Man löst 2 g 3,6-Dimethylphthalsäureanhydrid, 1,27 g Triethylamin in 20 ml Dioxan und suspendiert 1,11 g L-Alanin in der Lösung. Man kocht 5 Stunden am Rückfluß. Man säuert mit 25 ml 2 N HCl an und extrahiert mit Essigester. Man wäscht mit 200 ml Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt zur Trockne ein. Man erhält 2,12 g der Titelverbindung.

Schmelzpunkt: 232°C

IR (KBr): 2950, 2660, 1950, 1765, 1725, 1700, 840, 756 cm<sup>-1</sup>

NMR: 1,69 (d, 3H, 7Hz); 2,63 (s, 6 H); 5,0 (q, 1H, 7Hz);  
7,30 (s, 2H); 9,91 (s, 1H).

Beispiel 36

N-[(2S)-[2-(3,6-Dimethylphthalimido)]-propanoyl]-L-prolin

Man löst 2 g L-Prolinbenzylester . HCl in 80 ml trockenem Pyridin. Man kühlt auf 0°C und versetzt mit 0,57 g PCl<sub>3</sub>. Nach 10 Minuten versetzt man tropfenweise mit einer Lösung von 2,05 g des Produkts aus Beispiel 35 in 10 ml Pyridin. Man entfernt die Kühlung und erhitzt 60 Stunden auf 50°C. Man destilliert das Pyridin unter vermindertem Druck ab. Man nimmt den Rückstand in 200 ml Essigester auf und wäscht dreimal mit 100 ml 0,1 N Salzsäure und dreimal mit 100 ml 10 % NaCl-Lösung. Man trocknet über Natriumsulfat und dampft zur Trockne ein.

Man nimmt in 100 ml Isopropanol auf, versetzt mit 0,5 g Palladium/Kohle und 5,04 g Ammoniumformiat. Man erhitzt 90 Minuten auf 60°C. Man filtriert und dampft zur Trockne ein. Man nimmt in Wasser auf und ethert aus. Man säuert auf pH 1 an und extrahiert mit Methylenchlorid. Man trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt zur Trockne ein. Man erhält 2 g der Titelverbindung.

Schmelzpunkt: 149°C

IR (KBr): 3060, 3030, 3000, 1760, 1715, 1620, 765 cm<sup>-1</sup>

NMR: 1,6 (d, 3H); 1,7 - 2,4 (m, 4H); 2,5 (s, 6H); 3,1 - 3,7 (m, 2H); 4,5 (d, 1H); 5 (q, 1H); 7,3 (s, 2H); 9,3 (s, 1H).

Beispiel 37

N-[(6-Carboxy-2,5-dimethyl)-benzoyl]-L-alanyl-L-prolin

Man löst 1 g Produkt aus Beispiel 36 in 15 ml Methanol und versetzt mit 15 ml 2 N NaOH. Man rührt 3 Stunden bei 50°C. Man versetzt mit 200 ml Essigester und stellt den pH unter starkem Rühren auf 1. Man trennt die Essigesterphase ab, wäscht 2 mal mit 5 % NaCl Lösung, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtriert und dampft zur Trockne ein. Man kristallisiert aus Essigester/Petrolether um. Man erhält 0,7 g der Titelverbindung.